

# **SUOMALAISTEN SCN1A-MUTAATIOPOSITIIVISTEN DRAVET’N OIREYHTYMÄÄ SAIRASTAVIEN POTILAIKEN KLIININEN KUVA**

Sini Vanhanen  
Tutkielma  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lastenneurologian klinikka  
Joulukuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

VANHANEN, SINI E.: Suomalaisten SCN1A-mutaatioposiitivisten Dravet'n oireyhtymää sairastavien potilaiden kliininen kuva, The Clinical Picture of Finnish Dravet Syndrome patients with SCN1A mutation

Opinnäytetutkielma, 56 sivua

Tutkielman ohjaaja: lastenneurologian dosentti (Helsingin yliopisto) Eija Gaily

Joulukuu 2012

Avainsanat: Dravet'n oireyhtymä, SCN1A-mutaatio, MRI-löydökset, lääkehoito, ennuste

Dravet'n oireyhtymä alkaa tyypillisesti ensimmäisenä elinvuotena pitkittyneillä kuumeen tai infektiotaudin provosoimilla vaikeahoitoisilla kohtauksilla aikaisemmin terveille lapsille. Kognitiivinen kehitys alkaa hidastua ja EEG muuttuu poikkeavaksi toisena ikävuotena. Osalla potilaista on havaittu aivojen rakennemuutoksia kolmen vuoden iän jälkeen. Taudin etiologiaksi on löydetty SCN1A-geenin mutaatio noin 70–80 %:lla potilaista. Aktiivisesta tutkimustyöstä huolimatta muun muassa taudinkuvaan vaikuttavat ulkoiset tekijät, ohimolohkon rakennemuutosten yleisyys ja nykytiedon mukaisilla lääkkeillä hoidettujen potilaiden ennuste ovat edelleen osittain tuntemattomia.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida suomalaisten SCN1A-mutaatioposiitivisten Dravet'n oireyhtymää sairastavien potilaiden kliininen kuva ja tutkimuslöydökset sekä selvittää eri tekijöiden vaikutusta sairauden ilmenemiseen ja ennusteseen. Tutkimuksessa oli mukana 16 SCN1A-mutaatioposiitivista potilasta, joiden taudinkuva täytti Dravet'n oireyhtymän kliiniset kriteerit. Potilaiden sairauskertomukset käytiin retrospektiivisesti läpi, MRI-kuvat arvioitiin uudelleen ja kerätyt tiedot analysoitiin jälkikäteen. Potilaiden ikä sairauskertomustietojen keräyshetkellä oli keskimäärin 8,4 vuotta

Suurin osa tutkimuspotilaiden SCN1A-mutaatioista oli de novo -tyyppisiä missense-mutaatioita. Mutaatiotyyppin ja fenotyyppin välillä ei todettu olevan yhteyttä. Kohtaukset alkoivat keskimäärin kuuden kuukauden iässä. Ensimmäisen kohtauksen tyyppi oli 75 %:lla lapsista toonis-klooninen tai klooninen, yhdellä se oli myokloninen. Kognitiivinen kehitys taantui suurimmalla osalla potilaista seurannan aikana.

Puolella potilaista todettiin aivojen rakenteellisia muutoksia: atrofiaa oli 31,5 %:lla, hippokampusskleroosi 19 %:lla ja valkean ja harmaan aineen huono differentaatio anteriorisessa ohimolohkossa 12,5 %:lla potilaista. Stiripentoli vähensi merkittävästi kohtauksen määrää 87,5 %:lla, topiramaatti 46 %:lla ja levetirasetaami 12,5 %:lla potilaista, joilla oli käytetty kyseisiä lääkityksiä. Yksi potilas hyötyi okskarbatsepiinista ja yksi ketogeenisestä ruokavaliosta.

Oikean diagnoosin saamisella oli selvä yhteys kohtaustilanteen parantumiseen. Ensimmäisten elinvuosien aikana tiheästi esiintyneiden epileptisten statusten todettiin olevan yhteydessä sekä aivojen rakenteellisten muutosten esiintymiseen että kognitiivisen kehityksen taantumiseen. Lisäksi ainakin yhdellä potilaalla perinataalinen asfyksia on saatanut vaikuttaa taudinkuvaan.

Tutkimustulokset lisäävät tietämystä SCN1A-mutaatioihin liittyvän Dravet'n oireyhtymän kliinisen kuvan kirjosta ja ennusteseen vaikuttavista tekijöistä. Varhain tehty oikea diagnoosi on erityisen tärkeää DS-potilailla, sillä aikaisin aloitetulla oikealla hoidolla voidaan parantaa potilaiden ennustetta. SCN1A-geenitestin tekemistä tulisi harkita sellaisille imeväisikäisille, jotka saavat toistuvia pitkittyneitä kuumeen tai infektioiden provosoimia kohtauksia. Mutaation löytyminen vahvistaa Dravet'n oireyhtymän epäilyä, mutta normaali testitulos ei ole poissulkeva.

## SISÄLTÖ

LYHENTEET JA TERMIT .....	4
1 JOHDANTO .....	6
2 KIRJALLISUUSKATSAUS .....	7
2.1 EPILEPSIAN MÄÄRITELMÄ JA YLEISYYS .....	7
2.1.1 Epileptiset kohtaukset .....	7
2.1.2 Kuumeikohtaukset ja kuumeen provosoimat kohtaukset .....	8
2.1.3 Epilepsiat ja epilepsiaoireyhtymät .....	9
2.1.4 Epilepsian etiologiat .....	9
2.1.5 Hoito ja ennuste .....	10
2.2 DRAVET’N OIREYHTYMÄ .....	11
2.2.1 Etiologia ja perinnöllisyys .....	12
2.2.2 Kliininen kuva .....	14
2.2.2.1 Kohtauksia provosoivat tekijät .....	15
2.2.2.2 Kognitiivisen ja motorisen kehityksen hidastuminen .....	16
2.2.2.3 Pitkäaikainen ennuste ja kuolleisuus .....	17
2.2.3 EEG- ja MRI-löydökset .....	17
2.2.4 Hoito .....	18
3 TUTKIMUKSEN TAVOITE .....	20
3.1 POTILAAT JA MENETELMÄT .....	20
3.2 TULOKSET .....	21
3.2.1. Geenilöydökset .....	21
3.2.2 Syntymätiedot ja alkuvaiheen kehitys .....	24
3.2.3 Ensimmäinen kohtaus .....	24
3.2.4 Kohtaustyyppit .....	26
3.2.4.1 Kohtauksia provosoivat tekijät .....	26
3.2.4.2 Kohtaustilanteen evoluutio .....	27
3.2.5 Kognitiivinen kehitys ja neurologiset, motoriset ja psykiatriset oireet .....	30
3.2.6 Varhaiset EEG-löydökset .....	32
3.2.7 MRI .....	32
3.2.8 Lääkehoito ja lääkehoidon vaste .....	35
4 POHDINTA .....	38
4.1 Geenilöydökset, mahdolliset modifioivat tekijät .....	38
4.2 Ensimmäinen kohtaus .....	39
4.3 Kohtaustyyppit .....	40
4.3.1 Kohtaustilanteen evoluutio .....	40
4.4 Kliiniset tutkimus- ja kuvantamislöydökset .....	42
4.4.1 EEG .....	42
4.4.2 MRI .....	43
4.5 Kognitiivinen kehitys ja neurologiset, motoriset ja psykiatriset oireet .....	44
4.5.1 Kognitiivisen kehityksen ennuste .....	46
4.6 Lääkehoito .....	47
4.7 Tutkimusasetelman heikkoudet .....	48
4.8 Yhteenveto .....	49
KIITOKSET .....	50
LÄHTEET .....	51

## LYHENTEET JA TERMIT

**Atooninen kohtaus** = epilepsiakohtaus, jossa lihasjännitys alenee johtaen tasapainon menetykseen

**CT** = computerized tomography eli tietokonekerroskuvaus

**Deleetiomutaatio** = mutaatio, jonka seurauksena geenistä puuttuu yksi emäspari tai pidempi DNA-ketjun pätkä

**De novo -mutaatio** = lapsen geenitestissä todettu uusi mutaatio, jota ei löydy lapsen vanhempien DNA:sta

**Dravet'n oireyhtymä** = imeväisiän vaikea myokloninen epilepsiaoireyhtymä (sisältää sekä SMEI- että SMEB-oireyhtymät, ks. alla), tekstissä oireyhtymästä käytetään myös lyhennettä DS (Dravet Syndrome)

**EEG** = electroencephalography eli aivosähkökäyrä

**Epileptinen enkefalopatia** = progressiivinen aivotoiminnan häiriö, jonka uskotaan aiheutuvan epilepsiaan liittyvistä syistä. Oireina on epilepsiakohtausten lisäksi älyllisen kehityksen taantuminen, joka johtuu epileptisestä aktiivisuudesta eikä taudin taustalla olevasta patologiasta.

**Fokaalinen kohtaus** = paikallinen epilepsiakohtaus, joka saa alkunsa vain toisessa aivopuoliskossa olevista hermo verkoista

**Frame shift -mutaatio** = lukekehysten muutos -mutaatio eli sellainen DNA-ketjun deleetio tai insertio, joka ei ole kolmelle jaollinen. Mutaation vuoksi koko loppugeenin lukuehys muuttuu, mistä seuraa vääränlaisen aminohappoketjun muodostuminen ja usein ennenaikainen lopetuskodonin vastaanotto

**GEFS+** = Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus eli kuumekohtauksin alkava yleistynyt epilepsia

**Insertiomutaatio** = mutaatio, joka pidentää geeniä yhdellä emäksellä tai pidemmällä DNA-pätkällä

**Klooninen kohtaus** = nykinäkohtaus

**Konvulsiivinen** = toonis-klooninen, klooninen tai tooninen, ks. edellä ja alla

**Missense-mutaatio** = pistemutaatio, jossa yhden nukleotidin vaihtuminen toiseen aiheuttaa sen, että kodoni koodaa proteiinin polypeptidiketjuun alkuperäisestä poikkeavaa aminohappoa

**MRI** = magnetic resonance imaging eli magneettikuvaus

**Myokloninen kohtaus** = epileptinen lihasnykäys

**Nonsense-mutaatio** = pistemutaatio, joka aiheuttaa nukleotidiketjuun ennenaikaisen geeninluennan lopetuskodonin

**SCN1A** = hermosolujen jänniteherkän natriumkanavan alfa 1 -alayksikkö (voltage gated neuronal sodium channel alfa 1 subunit)

**SMEB tai SMEIB** = SMEI-borderline eli aiemmin käytetty nimitys Dravet'n oireyhtymän lievästä muodosta

**SMEI** = Dravet'n oireyhtymän aiempi nimi (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy eli imeväisiän vaikea myokloninen epilepsiaoireyhtymä)

**Splice site- ja splice donor site -mutaatio** = DNA:n mutaatio, jonka seurauksena RNA:n silmukointi häiriintyy

**Status epilepticus -kohtaus eli epileptinen sarjakohtaus eli epileptinen status** = yli 30 minuuttia kestänyt epilepsiakohtaus tai useita lyhyitä kohtauksia, joiden välillä potilaan toimintakyky ei palaudu normaaliksi

**Tooninen kohtaus** = jäykistyskohtaus

**Toonis-klooninen kohtaus** = jäykistysnykinäkohtaus

**Truncation mutation** = tyypistävä mutaatio eli sellainen DNA-ketjun muutos, joka lopettaa geenin luennan ennenaikaisesti (esimerkiksi nonsense- ja frame shift -mutaatiot)

**Versiivinen kohtaus** = epilepsiakohtaus, johon liittyy silmien ja/tai pään kääntyminen sivulle

**Yleistynyt kohtaus** = epilepsiakohtaus, joka alkaa ja leviää nopeasti molemmissa aivopuoliskoissa kulkevilla hermoverkoissa

## 1 JOHDANTO

Charlotte Dravet kuvasi vuonna 1978 ”Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy” -oireyhtymän (imeväisiän vaikea myokloninen epilepsia eli SMEI) vaikeahoitoisilla epilepsiapotilailla (Dravet 1978). Vuonna 2001 se luokiteltiin epileptiseksi enkefalopatiaksi, ja oireyhtymän nimeksi vaihdettiin ”Dravet’n oireyhtymä” (Engel 2001, Guerrini ja Oguni 2011). Vuonna 2010 tauti luokiteltiin imeväisiässä alkaviin elektrokliinisiin oireyhtymiin (Berg ym. 2010).

Dravet’n oireyhtymä (DS) alkaa ensimmäisenä elinvuotena vaikeahoitoisilla kuumeen tai infektion provosoimilla, yleensä pitkittyneillä epileptisillä kohtauksilla. Kognitiivinen kehitys alkaa hidastua toisen ikävuoden aikana, ja samaan aikaan myös EEG muuttuu poikkeavaksi. Lähes kaikki potilaat osoittautuvat seurannassa kehitysvammaisiksi (Dravet ym. 2005).

DS:n etiologiaksi on löydetty hermosolujen jänniteherkän natriumkanavan alfa 1 - alayksikköä koodaavan SCN1A-geenin mutaatio, joka todetaan noin 70–80 %:lla DS-potilaista. SCN1A-mutaatiot ovat yleensä de novo -mutaatioita, mutta 5–10 %:lla DS-potilaista mutaatio on periytynyt oireettomalta tai lieväoireiselta vanhemmalta. Harvoilla potilailla on tavattu myös muiden geenien mutaatioita (Marini ym. 2011).

Aivojen magneettikuvauslöydös on sairauden alkuvaiheessa yleensä normaali. Osalle potilaista kehittyy myöhemmin aivojen tai pikkuaivojen atrofiaa, hippokampusskleroosi tai muita harvinaisempia rakennemuutoksia.

Dravet’n oireyhtymä on ollut viime vuosina aktiivisen tutkimuksen kohteena, mutta monet kysymykset, kuten taudinkuvaan vaikuttavat ulkoiset tekijät, magneettikuvassa näkyvien ohimolohkomuutosten yleisyys sekä nykytiedon mukaisilla lääkkeillä hoidettujen potilaiden ennuste, ovat edelleen osittain tutemattomia. Suomalaisista Dravet’n oireyhtymää sairastavista potilaista ei toistaiseksi ole julkaistua tutkimustietoa. Tämän tutkimuksen tavoitteena on analysoida suomalaisten SCN1A-mutaatioposiitivisten DS-potilaiden kliininen kuva ja tutkimuslöydökset sekä selvittää eri tekijöiden vaikutusta sairauden ilmenemiseen ja ennusteeseen.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 EPILEPSIAN MÄÄRITELMÄ JA YLEISYYS

Epilepsia tarkoittaa taipumusta saada toistuvasti epileptisiä kohtauksia ilman erityisiä altistavia tekijöitä. Se on monimuotoinen neurologinen sairaus, sillä eri epilepsiatyyppien ja -oireyhtymien etiologia, alkamisikä, oireet ja ennuste ovat hyvin vaihtelevia (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007). Epilepsiaan voi liittyä myös muita neurologisia, kognitiivisia ja psyykkisiä oireita.

Lasten epilepsian esiintyvyyden on todettu olevan 0,6–1 % (Sillanpää 2004c). Suomalaisilla alle 16-vuotiailla lapsilla aktiivisen epilepsian (ainakin yksi epileptinen kohtaus viimeisten viiden vuoden aikana) esiintyvyys on 2,3–3,9 / 1 000 ja vuosittainen ilmaantuvuus (insidenssi) on 0.35/1 000/v (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007). Ilmaantuvuus on ensimmäisten ikävuosien aikana suurempi kuin myöhemmällä iällä, ja epilepsian riski on suurempi, jos suvussa on epilepsiaa sekä eräissä tautitiloissa (muun muassa älyllinen kehitysvammaisuus ja vaikea spastinen CP) (Gaily 2004, Sillanpää 2004c).

#### 2.1.1 Epileptiset kohtaukset

Epileptinen kohtaus on aivotoiminnan ohimenevä häiriö, joka johtuu tiettyjen neuroniryhmien liiallisesta tai hypersynkronoituneesta purkaustoiminnasta laajuudeltaan vaihtelevalla aivoalueella. Kohtauksen kliinisiä oireita voivat olla tajunnan osittainen tai täydellinen häiriintyminen, motoriset oireet (esimerkiksi nykiminen, jäykistyminen), automatismit (esimerkiksi nieleskely, liikehdintä), itsestään syntyvät aistielämykset, affektiiviset ilmiöt (esimerkiksi pelko) ja paikalliset inhibitoriset oireet (esimerkiksi kyvyttömyys puhua). Kohtaukset kestävät yleensä muutamista sekunneista muutamiin minuutteihin, mutta ne voivat myös pitkittyä jopa tunneiksi tai vuorokausiksi (Epilepsiat ja kuume-kouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007). Kohtausta kutsutaan epileptiseksi sarjakohtaukseksi (status epilepticus), jos se kestää yli 30 minuuttia tai jos toimintakyky ei palaudu yksittäisten kohtausten välillä (Epileptinen kohtaus (pitkittynyt). Käypä hoito -suositus 2009).

Fokaaliset (paikallisalkuiset) kohtaukset aiheutuvat tietyn alueen tai toisen aivopuoliskon hermoverkostojen aktivoitumisesta. Ne voivat levitä molempien aivopuoliskojen alueelle, jolloin niitä kutsutaan usein toissijaisesti yleistyneiksi kohtauksiksi. Fokaaliset kohtaukset luokitellaan alatyyppeihin sen mukaan, millaisia motorisia tai autonomisia oireita tai tajunnan ja tietoisuuden muutoksia kohtaukseen liittyy. Yleistyneet kohtaukset alkavat ja leviävät nopeasti molemmissa aivopuoliskoissa kulkevissa hermoverkoissa. Yleistyneet kohtaukset luokitellaan toonis-kloonisiin, erilaisiin poissaolo-, erilaisiin myoklonisiin, kloonisiin, toonisiin ja atoonisiin kohtauksiin (ks. Lyhenteet). Osasta kohtauksia (esimerkiksi epileptiset spasmit) ei tiedetä, ovatko ne yleistyneitä vai paikallisalkuisia; ne luokitellaan tyypiltään tuntemattomiksi (Berg ym. 2010).

### **2.1.2 Kuumeikohtaukset ja kuumeen provosoimat kohtaukset**

Lapsilla kuumeen yhteydessä esiintyviä tajuttomuus-, lihasten jäykistymis-, nykimis- tai velttouskohtauksia kutsutaan kuumeikohtauksiksi. Tyypillinen ikä kuumeikohtausten esiintymiselle on kuudesta kuukaudesta kuuteen vuoteen. Niitä tavataan seitsemän vuoden ikään mennessä 2–5 %:lla lapsista. Yksinkertaisia kuumeikohtauksia ovat neurologisesti terveelle lapselle korkeassa kuumeessa tulevat yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset. Ne kestävät yleensä noin kaksi minuuttia, eivät toistu saman vuorokauden aikana eivätkä lisää epilepsian riskiä. Monimuotoisissa kuumeikohtauksissa kohtausta kestää vähintään 15 minuuttia, on epäsymmetrinen tai toistuu saman vuorokauden aikana. Neurologinen status ja EEG-löydös voivat olla poikkeavia, ja riski sairastua epilepsiaan on kohonnut (Epilepsiat ja kuumeiskouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007).

Kuumeikohtaukset voivat edeltää monenlaisissa epilepsioissa kuumeettomia epileptisiä kohtauksia, joista osasta käytetään nimeä ”febrile seizures plus” (esimerkiksi GEFS+- eli genetic epilepsy with febrile seizures plus -epilepsiassa, ks. oireyhtymän kuvaus luvussa 2.2.1 Etiologia ja perinnöllisyys) (Ito ym. 2006). Muita epilepsioita, joissa kuumeikohtauksia on usein ennen epilepsian alkamista, ovat muun muassa myoklonisastaattinen epilepsia ja mesiaalinen ohimolohkoepilepsia (Waruiru ja Appleton 2004, Kelley ja Kossoff 2010). Kuume voi myös laukaista epileptiakohtauksia (esimerkiksi jo imeväisiässä), kuten Dravet’n oireyhtymässä tapahtuu (ks. luku 2.2 Dravet’n oireyhtymä) (Dravet ym. 2005).



### 2.1.3 Epilepsiat ja epilepsiaoireyhtymät

Epilepsiaoireyhtymä tarkoittaa kohtaustyyppien, oireiden alkamisiän, tutkimuslöydösten, muiden neurologisten oireiden sekä sukuanamneesin muodostamaa kokonaisuutta. Useimpien oireyhtymien etiologia on heterogeeninen. Oireyhtymätasoinen diagnoosi ei ole aina mahdollinen, mutta diagnoosia tehtäessä tulisi aina pyrkiä vähintään määrittämään, onko kyseessä paikallisalkuinen vai yleistynyt epilepsia ja mikä on todennäköinen etiologia. Onnistunut lääkevalinta, hoitotulos, potilaan kohtaus-, kehitys- ja sosiaalinen ennuste perustuvat oireyhtymän tai epilepsian etiologian määrittämiseen (Epilepsiat ja kuumekouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007).

### 2.1.4 Epilepsian etiologiat

Epilepsiat ja epilepsiaoireyhtymät luokitellaan etiologian mukaan geneettisiin, rakenteellismetabolisiin ja tuntemattomasta syystä johtuviin epilepsioihin (Berg ym. 2010). Tämä luokittelu korvaa aiemman etiologisen jaottelun idiopaattisiin, symptomaattisiin ja kryptogeenisiin epilepsioihin.

Geneettisissä epilepsioissa todettu tai oletettu (familiaaliset epilepsiat, joissa geeniiä ei ole tunnistettu) geenivirhe tai geeniyhdistelmä on suoraan epilepsian aiheuttava tekijä. Osa geneettisten epilepsioiden taustalta löydettyistä virheellisistä geeneistä koodittaa jotakin keskushermoston ionikanavaa (esimerkiksi Dravet'n oireyhtymässä). Suurin osa geneettisistä epilepsioista luokiteltiin edellisessä etiologialuokituksessa idiopaattisiksi epilepsioiksi (esimerkiksi lapsuuden poissaoloepilepsia ja niin sanottu rolandinen epilepsia) (Berg ym. 2010).

Rakenteellis-metabolisissa epilepsioissa (aiemmassa luokituksessa symptomaattiset epilepsiat) on taustalla jokin erillinen rakenteellinen tai metabolinen tila tai sairaus, joka aiheuttaa epilepsian. Sairauden syy voi olla geneettinen, mutta kohtauksia aiheuttavana tekijänä pidetään geenivirheen aikaansaamia rakenteellisia tai metabolisia muutoksia. Tällaisia sairauksia tai taustatekijöitä ovat esimerkiksi aivojen kehityshäiriöt, aivokasvaimet, aivoinfarktut, traumat, infektiot, mitokondriosairaudet ja tuberoosi skleroosi (Berg ym. 2010).

Tuntemattomasta syystä johtuvien epilepsioiden taustalla voi olla jokin geneettinen syy tai rakenteellis-metabolinen sairaus, jota ei vielä ole tunnistettu. Muun muassa imeväisiän epilepsia, jossa on vaeltavia fokaalisia kohtauksia (epilepsy of infancy with migrating focal seizures) ja imeväisiän myokloninen epilepsia kuuluvat tähän luokkaan. Aiemmassa luokituksessa osaa tämän ryhmän epilepsioista kutsuttiin kryptogeenisiksi eli todennäköisesti symptomaattisiksi epilepsioiksi (Berg ym. 2010).

### **2.1.5 Hoito ja ennuste**

Epilepsiahoidon tavoitteena on kohtauksettomuus ja epilepsian aiheuttamien kognitiivisten ongelmien estäminen ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Hoitoon kuuluvat kohtausten ehkäiseminen, kohtausten hoito ja mahdollisen kohtauksia aiheuttavan perussairauden hoito. Tarkka diagnoosi on hyvän hoidon edellytys, sillä hoito valitaan epilepsiatyyppin tai -oireyhtymän mukaan. Lääkehoidon kesto vaihtelee vuodesta elinikäiseen epilepsiatyypistä ja etiologiasta riippuen (Sillanpää 2004b, Epilepsiat ja kuumeikouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007).

Epilepsian lääkehoidon lisäksi muita hoitomahdollisuuksia ovat kiertäjähermon ärsytys eli vagus-stimulaatio, immunoglobuliinihoito ja ketogeeninen ruokavalio (ks. luku 2.2.4 Hoito) (Sillanpää 2004b). Lapsuusiän vaikeahoitoisissa epilepsioissa, joissa on syynä paikallinen tai toispuoleinen aivojen rakennehäiriö, tulee harkita myös epilepsiakirurgiaa. Etiologian selvittämisen ja leikkauskelpoisuuden arvioimisen vuoksi kaikille epilepsiapotilaille pyritään tekemään aivojen MRI-tutkimus (Epilepsiat ja kuumeikouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007).

Useimmissa geneettisissä epilepsioissa (aiemmalta nimeltään idiopaattisissa) ennuste on hyvä, mutta joukossa on myös huonoennusteisia epilepsioita. 40 vuoden seurantatutkimuksessa 92 % lapsena geneettiseen epilepsiaan sairastuneista potilaista oli tullut kohtauksettomiksi ja 86 % oli voinut lopettaa lääkityksen. Rakenteellis-metabolisissa (aiemmalta nimeltään symptomaattisissa) epilepsioissa ennuste on vaihteleva; vastaavat pitkäaikaisseurannan tulokset olivat 45 % ja 19 % (Epilepsiat ja kuumeikouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007). Kohtausten jatkumista ennustavia riskitekijöitä ovat muun muassa kohtausten varhainen alkamisikä, huono varhaisvaste lääkehoitoon, viive lääkehoidon aloitta-

misessa, useiden kohtaustyyppien ja epileptisten sarjakohtausten esiintyminen, tiheästi esiintyvät kohtaukset, poikkeava neurologinen kehitys ja se, että epilepsian etiologisenä tekijänä on rakenteellinen tai metabolinen vaurio (Sillanpää 2004a).

Lapsuusiässä epilepsiaan sairastuneista yli puolella älykkyys todetaan seurannassa normaalliksi, 10 %:lla heikoksi ja lähes 40 %:lla todetaan eriasteista älyllistä kehitysvammaisuutta. Pitkäaikaissuranta tutkimuksen mukaan epilepsiaa sairastavien sosiaalinen ennuste on verrokkeihin verrattuna huonompi, kun vertailun kohteena on peruskoulutus, suvun jatkaminen ja työelämään pääseminen (Sillanpää 2004a). Epilepsiaa sairastavien lasten kuolleisuus on pääsääntöisin suurempi kuin muun lapsiväestön (Epilepsiat ja kuumekouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007).

## 2.2 DRAVET’N OIREYHTYMÄ

Charlotte Dravet kuvasi vuonna 1978 ensimmäistä kertaa ”Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy” -oireyhtymän (imeväisiän vaikea myokloninen epilepsia eli SMEI eli nykyiseltä nimeltään Dravet’n oireyhtymä) itsenäisenä kokonaisuutena vaikeahoitoisilla epilepsiapotilailla (Dravet 1978). Vuonna 1989 se määriteltiin epilepsiaoireyhtymäksi ILAE:n (International League Against Epilepsy) epilepsialuokituksessa (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989). Vuonna 2001 sen katsottiin kuuluvan oireyhtymäluokkaan ”epileptiset enkefalopatiat” (ks. Lyhenteet) (Engel 2001). Samana vuonna taudin nimeksi hyväksyttiin ”Dravet’n oireyhtymä” (Dravet Syndrome, DS), johon kuuluvat sekä klassinen SMEI että sen lievempi muoto, SMEI-borderline (ks. seuraava kappale) (Engel 2001, Guerrini ja Oguni 2011). Vuonna 2010 DS luokiteltiin imeväisiässä alkaviin elektroklisiin oireyhtymiin (Berg ym. 2010).

Klassisen Dravet’n oireyhtymän lievempää muotoa kutsuttiin aiemmin SMEI-borderlineksi (SMEB tai SMEIB). SMEB-potilailta puuttui jokin oleellinen DS:n piirre, kuten myokloniset kohtaukset tai yleistyneet EEG-muutokset. Heillä on kuitenkin todettu olevan samanlainen ennuste, geneettinen tausta ja vain hieman lievempi taudinkuva kuin klassisista Dravet’n oireyhtymää sairastavilla potilailla, minkä vuoksi heitä ei luokitella enää eri diagnoosialaluokkaan. SMEB:sta käytetään nykyään nimeä Dravet’n oireyhtymän lievä muoto (Guerrini ja Oguni 2011).

Dravet'n oireyhtymän diagnoosi perustuu seuraaviin kriteereihin: kohtaukset alkavat ensimmäisenä elinvuotena, kohtaukset ovat hankalia ja yleensä kuumeen tai infektioiden laukaisemia, kehitys on ensimmäisen vuoden ajan normaalia ja alkaa sitten taantua, ja kohtauksille ei löydy mitään rakenteellista tai metabolista syytä (Dravet ym. 2005).

DS:n ilmaantuvuuden on arvioitu olevan alle 1/40 000. Oireyhtymä on yleisempi pojilla kuin tytöillä suhteessa 2:1. DS-potilaiden osuus kaikista potilaista, joiden epilepsiakohtaukset ovat alkaneet ensimmäisen ikävuoden aikana, on kahden julkaisun mukaan 3–5 % (Dravet ym. 2005).

### 2.2.1 Etiologia ja perinnöllisyys

Vuonna 2001 seitsemältä Dravet'n oireyhtymää sairastavalta potilaalta löydettiin SCN1A-geenin mutaatio. Aiemmin saman geenin mutaatio oli havaittu GEFS+-potilailla (ks. tämän epilepsian kuvaus luvun lopusta). Claesin tutkimusryhmä (2001) suoritti kyseisen geenin tutkimusmielessä myös DS-potilaille, sillä näissä molemmissa epilepsioissa esiintyy kuumeen povosoimia epileptisiä kohtauksia. Nykyään DS-potilailta on löydetty jo yli 500 erilaista SCN1A-geenin mutaatiota (Marini ym. 2011).

SCN1A-geeni koodittaa hermosolujen jänniteherkän natriumkanavan  $\alpha 1$ -alayksikköä. Geeni sijaitsee kromosomissa 2q. Hermosolujen jänniteherkät natriumkanavat ovat välttämättömiä aktiopotentialin syntymisen ja etenemisen kannalta, sillä niiden kautta natrium pääsee virtaamaan solun sisään. Kanavat muodostuvat  $\alpha$ - ja  $\beta$ -alayksiköistä.  $\alpha$ -alayksikön osat muodostavat solukalvolle natriumia läpäisevän ionikanavan ja jännitesensorin.  $\beta$ -alayksiköt vaikuttavat muun muassa natriumkanavan ilmentymiseen solun pinnalla (Claes ym. 2001, Meisler ja Kearney 2005). SCN1A-geeniä pidetään tällä hetkellä kliinisesti tärkeimpänä epilepsiaan liittyvänä geeninä. GEFS+:n ja DS:n lisäksi tämän geenin mutaatioita on havaittu harvoilla potilailla muutamissa muissakin epilepsioissa, kuten infantiili-spasmioireyhtymässä, Lennox-Gastaut'n oireyhtymässä ja myoklonis-astaattisessa epilepsiassa (Harkin ym. 2007).

Noin 70–80 %:lla DS-potilaista on löydetty SCN1A-geenimutaatio. Mutaatioista noin 40 % on tyypistäviä (yleensä nonsense- tai frame shift -mutaatioita), 40 % on missense-

mutaatioita ja loput ovat splice site- tai splice donor site -mutaatioita (ks. Lyhenteet). Lisäksi noin 12,5 %:lla potilaista, joilla ei ole todettu SCN1A-mutaatiota perinteisellä geenitestillä (eli noin 2–3 %:lla kaikista DS-potilaista), on todettu tarkemmalla testillä SCN1A-geenin deleetiomutaatioita tai kromosomiston uudelleenjärjestäytymistä (Marini ym. 2011). Tyypistäviä mutaatiotyypppejä on tavattu DS-potilailla kaikkialla SCN1A-geenissä, kun taas missense-, splice site- ja splice donor site -mutaatiot sijaitsevat yleensä sellaisilla SCN1A-geenin alueilla, jotka koodittavat natriumionikanavan tai jännitesensorin osaa (ionikanava-proteiinin segmentit S4-S6) (Ceulemans ym. 2004b, Fujiwara 2006, Marini ym. 2011). Deleetiomutaatio voi käsittää vain osan SCN1A-geenistä, koko geenin tai SCN1A-geenin ja sen vieressä olevia geenejä (Marini ym. 2011).

SCN1A-geenimutaatio yhdessä tautiin sopivan kliinisen kuvan kanssa varmentaa DS-diagnoosin. Negatiivinen tulos mutaatiotestissä ei kuitenkaan poissulje diagnoosia, sillä noin 20 %:lla kaikki diagnoosikriteerit täyttävistä DS-potilaista ei ole SCN1A-mutaatiota (Korff ja Nordli 2006, Marini ym. 2011). Vuonna 2009 Depiennen ryhmä (2009) löysi PCDH19-geenin (protocadherin 19) mutaation Dravet’n oireyhtymän kaltaista enkefalopatiaa sairastavilta tytöiltä. Tämä geenimutaatio saattaa olla etiologisenä tekijänä 5 %:lla DS-potilaista. Yksittäisiltä potilailta on löydetty myös muita, harvinaisempia geenimutaatioita. Jäljelle jää silti noin 15 % potilaista, joilla ei todeta SCN1A- eikä PCDH19-geenin mutaatiota – ainakaan nykytekniikoilla (Dravet ym. 2011).

Dravet’n oireyhtymää sairastavista lapsista 25–30 %:lla on perheessä epilepsiaa (Dravet 2000). Sukulaisilla esiintyvä epilepsia on usein erilainen, esimerkiksi GEFS+ (ks. tämän luvun loppu) (Dravet ym. 2005). DS-potilaat ovat heterotsygootteja SCN1A-mutaatioalleelille. Noin 90 %:lla potilaista mutaatio on de novo -mutaatio (ks. Lyhenteet), ja lopuilla mutaatio on periytynyt oireettomalta tai lieväoireiselta vanhemmalta (Meisler ja Kearney 2005, Marini ym. 2011). Saman SCN1A-mutaation on todettu voivan aiheuttaa myös potilaiden välillä toiselle lievän epilepsian ja toiselle Dravet’n oireyhtymän (Fujiwara 2006). Muutamilla DS-lapsilla mutaatio on periytynyt oireettomalta vanhemmalta mutaatiomosaikismin kautta (Depienne ym. 2006, Gennaro ym. 2006, Marini ym. 2006, Morimoto ym. 2006). Mutaatiomosaikismi tarkoittaa, että lapsi perii toiselta vanhemmaltaan kaikkiin soluihinsa geenivirheen, joka on peräisin vanhemman ituradan soluissa tapahtuneesta mutaatiosta (Juvonen ja Penttinen 2006).

GEFS+ (Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus) on suomeksi kuumekohtauksin alka-  
va yleistynyt epilepsia (Uusimaa ym. 2009). Se periytyy autosomaalisesti dominantisti, ja  
taudinkuva voi vaihdella suuresti suvun sisällä. GEFS+ alkaa kuumeen provosoimilla toon-  
is-kloonisilla kohtauksilla lapsuusiässä, ja myöhemmin voi ilmaantua erityyppisiä kuu-  
meettomia kohtauksia (Scheffer ja Berkovic 1997). GEFS+-potilaista noin 10 %:lla on  
SCN1A-geenin mutaatio (Escayg ym. 2000, Wallace ym. 2001).

### 2.2.2 Kliininen kuva

Dravet’n oireyhtymässä ensimmäiset kohtaukset alkavat lähes aina aikaisemmin terveenä  
olleelle lapselle (Dravet ym. 2005). Kirjallisuudessa on kuvattu joitakin DS-potilaita, joilla  
on ollut viivästynyt kohdunsisäinen kasvu, ennenaikaisuutta, neonataalista anoksiaa tai  
epänormaali raskausaika (esimerkiksi äidillä keskenmenon uhka tai raskausmyrkytys)  
(Dravet ym. 2005, Ragona ym. 2010). Kohtaukset alkavat ensimmäisen elinvuoden aikana,  
keskiarvoisesti kuuden kuukauden iässä. Aluksi kohtaukset ovat tyypillisesti kuumeen pro-  
vosoimia pitkittyneitä (usein yli 20 minuuttia), yleistyneitä tai toispuoleisia toonis-  
kloonisia tai kloonisia kohtauksia. Kohtaukset voivat esiintyä rypäinä saman päivän aikana  
ja pitkittyä jopa usean tunnin pituisiksi epileptisiksi statuksiksi. Ensimmäiset kohtaukset  
voivat harvemmissa tapauksissa olla myös kuumeettomia; silloin ne liittyvät yleisimmin  
rokotukseen tai infekioon (ks. luku 2.2.2.1 Kohtauksia provosoivat tekijät). Kuumeettomat  
kohtaukset alkavat keskimäärin 2–14 kuukauden ikäisenä, ja niitä esiintyy noin 80 %:lla  
potilaista (Dravet ym. 2005).

Kohtaukset toistuvat pian ensimmäisen kohtauksen jälkeen. Ensimmäisen ja neljännen  
ikävuoden välillä myös muut kohtaustyyppit yleistyvät. Dravet’n oireyhtymälle tyypillisiä  
kohtaustyypppejä ovat yleistyneet toonis-klooniset ja klooniset kohtaukset, puolta vaihtavat  
ja toispuoleiset klooniset kohtaukset, myokloniset kohtaukset, epätyypilliset poissaolokoh-  
tauksset, yksinkertaiset ja monimuotoiset paikalliset kohtaukset (jotka voivat myös yleistyä)  
ja epileptiset statukset (ks. Lyhenteet) (Dravet ym. 2005).

Yleistyneitä, toispuoleisia ja/tai puolta vaihtavia toonis-kloonisia ja kloonisia kohtauksia  
esiintyy DS-potilailla yleensä koko elämän ajan. Näitä kohtauksia seuraa usein kohtauksen  
jälkeinen toispuoleinen pareesi eli Todd’n pareesi. Myoklonisia kohtauksia esiintyy kaikil-

la DS-potilailla lukuun ottamatta osaa Dravet'n oireyhtymän lievää muotoa sairastavista potilaista. Ne alkavat lähes aina ensimmäisen ja neljännen ikävuoden välillä (Dravet ym. 2005, Durón ym. 2005).

Epätyypillisiä poissaolokohtauksia esiintyy 40–93 %:lla DS-potilaista (Dravet ym. 2005). Epätyypillisen poissaolokohtauksen alku ja loppu eivät ole helposti havaittavissa, sen aikana tajunnantaso on heikentynyt, ja kohtaukseen ei yleensä kuulu myoklonioita, toonisia eikä motorisia komponentteja. Kohtausten aikana ja niiden välillä EEG:ssä näkyy yleistyneitä epäsäännöllisiä 2–3 Hz:n piikkiaaltoja ja tausta-aktiivisuuden hidastumista (Shorvon ja Walker 2005).

43–78,6 %:lla DS-potilaista on yksinkertaisia motorisia tai monimuotoisia paikallisia kohtauksia. Yksinkertaiset motoriset paikalliset kohtaukset tarkoittavat versiivisiä kohtauksia ja toispuoleisia, joko raajojen tai vain kasvojen kloonisia kohtauksia. Monimuotoiset paikalliset kohtaukset ovat kohtauksia, joissa on mukana tajunnanhäiriö, automatismeja, oraalisia automatismeja, hypotoniaa tai joskus jäykkyyttä ja silmäluomien tai vartalon myoklonioita. Paikalliset kohtaukset voivat myös myöhemmin yleistyä (Dravet ym. 2005). Noin 14 %:lla DS-lapsista on myös toonisia kohtauksia (Durón ym. 2005). Niitä on havaittu pääasiassa vain uni-EEG-tutkimuksissa (Dravet ym. 2005).

Epileptiset statukset ovat DS-lapsilla yleisiä etenkin ensimmäisen ikävuoden aikana, jolloin lääkevastetta ei ole vielä saatu aikaiseksi (Dravet ym. 2005). Näillä potilailla esiintyviä erilaisia status epilepticus -tyyppejä ovat konvulsiivinen, monimuotoinen fokaalinen, myokloninen ja nonkonvulsiivinen status epilepticus (Dravet ym. 2005, Shorvon ja Walker 2005, Korff ja Nordli 2006).

### **2.2.2.1 Kohtauksia provosoivat tekijät**

Kuumeen ja infektioiden lisäksi kylvyn sekä fyysisen rasituksen yhteydessä tapahtuva ruumiinlämmön nousu voi provosoida DS-lasten kohtauksia (Oguni ym. 2001, Dravet ym. 2005). Samoin valon intensiteetin muutokset, valostimulaatio, silmien sulkeminen ja kuvioidin tai televisioon katsominen voivat provosoida kohtauksia ja ylläpitää status epilepticus -tilanteita (Dravet ym. 2005).

Rokotusten, etenkin hinkuyskärokotteen, on havaittu provosoivan joidenkin DS-lasten ensimmäisiä kohtauksia. Ennen kuin taudin etiologiseksi tekijäksi löydettiin SCN1A-geenimutaatio, joidenkin potilaiden kohdalla ajateltiin, että ensimmäistä kohtausta edeltänyt rokotus olisi voinut olla epileptisen enkefalopatian aiheuttaja. Tällöin otettiin käyttöön termi ”rokotuksen aiheuttama enkefalopatia” (vaccine encephalopathy). Berkovic’n tutkijaryhmä (2006) suoritti 14:lle ”rokotuksen aiheuttama enkefalopatia” -diagnoosin saaneelle lapselle SCN1A-geenitestin, ja tuloksena 11 lapsella oli DS:lle sopiva SCN1A-mutaatio. Tulos viittaa vahvasti siihen, että nämä lapset, kuten kaikki muutkin ”rokotuksen aiheuttama enkefalopatia” -diagnoosin saaneet potilaat, olisivat sairastuneet Dravet’n oireyhtymään rokotuksesta huolimatta SCN1A-mutaationsa tai muiden etiologisten tekijöiden vuoksi. Niinpä DS:n alkamista ei voida ehkäistä jättämällä rokotteita antamatta, kuten joissakin tutkimuksissa on ehdotettu. On kuitenkin mahdollista, että rokotuksen aiheuttama kuume ja/tai immuunireaktio ovat mukana provosoimassa ensimmäisen kohtauksen alkamista (Berkovic ym. 2006).

#### **2.2.2.2 Kognitiivisen ja motorisen kehityksen hidastuminen**

Ennen kohtausten alkamista DS-potilaiden kehitys ja käytös ovat tyypillisesti normaaleja, mutta toisen ikävuoden aikana kognitiivinen ja motorinen kehitys alkavat hidastua. Neljän ikävuoden jälkeen kognitiivisen kehityksen taantuminen alkaa tasaantua, mutta se jää normaalialueen tasoa matalammaksi (Dravet ym. 2005, Wolff ym. 2006). Vanhempien tutkimusten mukaan yli 10-vuotiaista DS-potilaista noin 50 % on vaikeasti kehitysvammaisia (Dravet 2000, Gaily 2004). Vuonna 2010 tehdyssä 37 italialaisen DS-potilaan seurantatutkimuksessa yli 10-vuotiaista potilaista 12:lla (75 %) todettiin vakava, kahdella (12,5 %) keskivaikea ja kahdella (12,5 %) lievä kehitysvamma (Ragona ym. 2010).

DS-lapset oppivat yleensä kävelemään normaalissa iässä, mutta kävely on pitkään epävarmaa, ja 10–20 vuoden iässä suurelle osalle potilaista tulee kumara kävelyasento ja alarajojen virheasentoja (Genton ym. 2005, Rodda ym. 2012). Potilaille voi tulla ataksiaa, tremoria, koordinaatiovaikeuksia ja dysartriaa (Dravet ym. 2005). Useilla lapsilla todetaan myös oppimishäiriöitä, kielellisen kehityksen viivästymistä, keskittymisvaikeuksia ja hyperaktiivisuutta. Esimerkiksi suurin osa potilaista ei opi koskaan muodostamaan pitkiä kokonaislauseita. Osalla on myös havaittu psykoottista tai autistista käytöstä (Dravet 2000, Wolff



ym. 2006). Edellä mainitussa italialaisessa tutkimuksessa 21 potilaalla (57 %) havaittiin älyllisen kehityksen viivästymisen lisäksi käytöshäiriöitä (Ragona ym. 2010).

### **2.2.2.3 Pitkäaikainen ennuste ja kuolleisuus**

DS-potilaiden epilepsia-kohtaukset jatkuvat koko elämän ajan, mutta kohtausten tiheys ja vaikeusaste yleensä pienentyvät. Monimuotoiset paikalliset kohtaukset, myokloniset kohtaukset sekä epätyypilliset poissaolo-kohtaukset useimmiten loppuvat iän myötä, ja yleisimmäksi kohtaustyyppiksi jäävät paikalliset (usein yölliset) toonis-klooniset kohtaukset, jotka voivat yleistyä (Ceulemans ja Cras 2004, Dravet ym. 2005, Wolff ym. 2006). DS-potilaiden sosiaalinen tilanne ja toimintakyky jäävät yleensä heikoiksi, suuri osa potilaista jää täysin riippuvaiseksi muiden avusta ja monet päätyvät elämään laitoksissa (Ceulemans ja Cras 2004, Jansen ym. 2006).

Catarinon tutkimusryhmä (2011) selvitti 22 aikuisikäisen DS-potilaan (keski-ikä 39 vuotta, vaihteluväli 20–66 vuotta, kolme potilasta oli jo kuolleita tutkimushetkellä) klinisen kuvan. Potilaat eivät olleet saaneet DS-diagnoosia lapsena vaan vasta myöhemmällä iällä. Heillä todettiin kognitiivisen ja motorisen kehityksen taantumisen lisäksi dysfagiaa (eli nielemishäiriöitä) ja inkontinenssia. Kohtaus- ja kognitiivinen tilanne paranivat huomattavasti aikuisällä tehdyn diagnoosin ja sen myötä tehtyjen lääkemutosten ansiosta, mikä kannustaa lääkemutosten tekemiseen myös aikuisiällä tehdyn DS-diagnoosin jälkeen.

DS-potilaiden kuolleisuus on muuhun väestöön verrattuna suurempi. Kuolemat johtuvat pääasiassa epileptisistä statuksista (komplikaationa esimerkiksi aspiraatio tai keuhkokuume), kohtausten aiheuttamista onnettomuuksista ja yhtäkkisistä selittämättömistä epilepsiaan liittyvistä syistä (Ceulemans ja Cras 2004, Genton ym. 2005). Eri tutkimusryhmien pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa DS-potilaiden kuolleisuus on vaihdellut 5,7–18 % (Dravet ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006, Akiyama ym. 2010, Catarino ym. 2011).

### **2.2.3 EEG- ja MRI-löydökset**

DS-potilaiden aivosähkökäyrä on tavallisesti ensimmäisen vuoden aikana normaali. Toisen ja kolmannen vuoden aikana EEG:ssä alkaa näkyä kohtausten välillä lyhyitä yleistyneitä,

fokaalisia ja multifokaalisia piikkejä, monipiikkejä, teräviä aaltoja, hidasaaltoja ja/tai monipiikkihidasaaltopurkauksia. Samaan aikaan myös tausta-aktiivisuus yleensä hidastuu. (Ceulemans ja Cras 2004, Caraballo ja Fejerman 2006). Joillakin potilailla taustassa on theta-aktiivisuutta ja joskus delta-aaltoja. Uni-EEG on tyypillisesti normaali, mutta muutoksia näkyy, jos unen aikana on useita kohtauksia. Yleistyneet piikit ja piikkiaallot loppuvat yleensä iän myötä samoin kuin tausta-aktiivisuuden muutoksetkin (Dravet 2000, Dravet ym. 2005).

Dravet'n oireyhtymässä pään magneettikuvauksen löydös on yleensä normaali. Osalla potilaista on kuitenkin todettu aivojen rakenteellisia muutoksia, joiden yleisyys on vaihdellut eri tutkimuksissa 3–71 %. Yleisin poikkeava MRI-löydös on aivojen tai pikkuaivojen atrofia. Muita DS-potilailla havaittuja aivojen rakenteellisia muutoksia ovat lisääntynyt valkoisen aineen signaali, hippokampusskleroosi, araknoidaalikystat, aivokammioiden rakennemuutokset, fokaalinen kortikaalinen dysplasia, choroideakystat sekä ohimolohkon hypoplasia (Dravet ym. 2005, Siegler ym. 2005, Striano ym. 2007b, Akiyama ym. 2010, Ragona ym. 2010, Catarino ym. 2011).

#### **2.2.4 Hoito**

Dravet'n oireyhtymää sairastavien potilaiden hoito perustuu kohtauksia provosoivien tekijöiden (kuten hypertermian ja kirkkaan valon) välttämiseen, hyvään ylläpitolääkehoitoon sekä tehokkaaseen akuuttien kohtausten hoitoon (Ceulemans ja Cras 2004). Pitkittyneet kohtaukset hoidetaan käypä hoito -suosituksen mukaisesti (Epileptinen kohtaus (pitkittynyt). Käypä hoito -suositus 2009).

Ensimmäisten vuosien aikana DS-potilaiden kohtaustyyppit ovat erittäin resistenttejä epilepsialääkkeille, eikä kapeakirjoisilla, natriumkanavia salpaavilla epilepsialääkkeillä saada hyvää vastetta näille potilaille – päinvastoin ne voivat jopa pahentaa kohtaustilannetta. Valproaatti vähentää tehokkaasti kohtausten määrää ja kestoja. Se yhdistetään usein bentsoiatsepiineihin (klobatsaami, klonatsepaami tai loratsepaami) (Dravet ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006).

Lääkeyhdistelmän stiripentoli, valproaatti ja klobatsaami tehosta on saatu hyvätasoista tutkimusnäyttöä DS-potilaiden hoidossa (Chiron ym. 2000). Stiripentoli on sytokromi P450-inhibiittori, ja se nostaa sellaisten epilepsialääkkeiden plasmapitoisuutta, jotka metaboloituvat kyseisen entsyymin kautta (muun muassa valproaatti). Lisäksi stiripentoli inhiboi klobatsaamin aktiivisen metaboliitin, norklobatsaamin hydroksylaatiota hydroksynorklobatsaamiksi, ja sillä voi olla myös omaa antiepileptistä vaikutusta. Chironin tutkimusryhmän (2000) suorittamassa lääkeainetutkimuksessa stiripentolin, valproaatin ja klobatsaamin yhdistelmä vähensi kohtausten määrää merkittävästi (yli 50 %) 71 %:lla potilaista, ja 43 %:lla konvulsiiviset kohtaukset loppuivat seuranta-ajalla kokonaan. Kontrolliryhmässä kohtaustiheys väheni vain 5 %:lla potilaista. Kaikille stiripentolia saaneille potilaille tuli aluksi sivuvaikutuksena väsymystä ja/tai ruokahalun heikentymistä. Ne kuitenkin aiheutuivat todennäköisesti yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa, sillä suurimmalla osalla sivuvaikutukset loppuivat, kun toisten lääkkeiden annoksia pienennettiin.

Topiramaatti on myös osoittautunut lupaavaksi kohtaustilannetta parantavaksi lääkkeeksi DS-potilailla, mutta tutkimusnäyttö tästä on vielä niukkaa (Nieto-Barrera ym. 2000, Coppola ym. 2002). Levetirasetamista ja fenobarbitaalista voi olla hyötyä kohtaustilanteeseen (Ceulemans ym. 2004a, Dravet ym. 2005, Kröll-Seger ym. 2006, Labate ym. 2006, Striano ym. 2007a). Etosuksimidi, pirasetami ja zonisamidihoito voivat tehostaa myoklonisiin kohtauksiin ja kaliumbromidi ja vigabatriini konvulsiivisiin kohtauksiin (Dravet ym. 2005). Lääkehoidon lisäksi ketogeeninen ruokavalio on osoittautunut tehokkaaksi hoitomuodoksi DS-potilailla. Ketogeenisessä ruokavaliossa yhdistetään pitkäketjuisia triglyseridejä proteiinien ja hiilihydraattien kanssa suhteessa 4:1 (Caraballo ym. 2005).

Natriumkanavien salpaajia, karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia, tulisi välttää, sillä ne yleensä pahentavat kohtaustilannetta (Dravet 2000). Harvoille potilaille niistä tosin voi olla hyötyä, ja joillekin niistä ei ole hyötyä eikä haittaa (ks. luku 4.8 Lääkehoito). Lamotrigiinin on todettu pahentavan kohtaustilannetta suurimmalla osalla potilaista (Ruerrini ym. 1998).

### 3 TUTKIMUKSEN TAVOITE

Tutkimuksen tavoitteena oli analysoida suomalaisten SCN1A-geenimutaatioposiitivisten Dravet’n oireyhtymää sairastavien potilaiden kliininen kuva ja tutkimuslöydökset sekä selvittää eri tekijöiden vaikutusta sairauden ilmenemiseen ja ennusteeseen.

#### 3.1 POTILAAT JA MENETELMÄT

HYKS:n lasten epilepsiayksikön ja Folkhälsanin perinnöllisyystieteen laitoksen yhteisessä tutkimusprojektissa oli tehty kesäkuuhun 2007 mennessä SCN1A-geenianalyysi noin 70 suomalaiselle epilepsiapotilaalle, joilla oli ollut imeväisiässä Dravet’n oireyhtymään sopiva taudinkuva tai muu vaikeahoitoinen epilepsia. Tästä joukosta jatkotutkimukseen osallistuivat kaikki ne 16 potilasta, joilla voitiin kliinisin perustein diagnosoida DS, joilta löytyi mutaatio tai deleetio SCN1A-geenissä ja joilla oli ollut hoitojaksoja HYKS:n lastenneurologian klinikassa. Kyseisten potilaiden vanhemmille on myös tehty sama geenitesti. Yhden potilaan isältä puuttui geenitestin tulos (ks. taulukko 1). Lähettäviä sairaaloita olivat Helsingin yliopistollinen keskussairaala, Kymenlaakson keskussairaala, Päijät-Hämeen keskussairaala, Vaasan keskussairaala, Lapin keskussairaala, Länsi-Pohjan keskussairaala, Satakunnan keskussairaala, Hyvinkään sairaala, Kajaanin keskussairaala ja Kainuun keskussairaala.

Potilaat ovat syntyneet vuosina 1990–2002. Kävin potilaiden sairauskertomukset läpi syntymästä vuoden 2007 loppuun asti. Sairauskertomuksista kerättiin seuraavat tiedot: raskausaika, syntymämitat, Apgar-pisteet, varhaisvaiheen kehitys, kohtausten alkamisikä, eri kohtaustyyppit ja niiden alkamisikä, kohtauksia provosoivat tekijät, muut neurologiset oireet, käytetyt epilepsialääkkeet (annokset ja vaste), neuropsykologiset tutkimustulokset, kuvantamislöydökset (MRI, ensimmäiset EEG-muutokset), sukuanamneesi ja viimeisimpien tietojen mukainen lääkitys, kohtaustiheys ja koulumuoto. Potilaita seurattiin käytävissä olleiden sairauskertomustietojen avulla keskimäärin 8,4 vuotta (vaihteluväli 4,2–18,5 vuotta, taulukko 4).

Kohtaustyyppit luokiteltiin ILAE:n (International League Against Epilepsy) epilepsiakohtaustaluokkien mukaisesti (Engel 2001, Berg ym. 2010). Epileptiseksi statukseksi luokitel-

tiin yli 30 minuutin kestoiseksi pitkittyneet kohtaukset sekä kohtaukset, joiden välillä potilaan toimintakyky ei ollut palautunut normaaliksi. Psykomotoriseksi kohtaukseksi luokiteltiin kohtaukset, joissa oli sekä poissaolokohtauksen että motorisen kohtauksen piirteitä – esimerkiksi poissaolokohtaus, johon liittyi versiivinen tai paikallinen motorinen oire. Poissaolokohtaukset ja epätyypilliset poissaolokohtaukset on molemmat luokiteltu tässä tutkimuksessa poissaolokohtauksiksi. Yksittäiset, paikalliset motoriset kohtausoireet luokiteltiin paikallisiksi motorisiksi kohtauksiksi.

HYKS:n neuroradiologi Leena Valanne arvioi potilaiden MRI-kuvat uudelleen ennen aineiston analysointivaihetta. Kolmen potilaan (potilaat S088, S033 ja S006) ensimmäisen MRI-tutkimuksen kuvaa ei ollut käytettävissä, joten kyseisten kuvien kohdalla tutkimuksessa käytettiin alkuperäisen lausunnon tietoja.

Tutkimustulosten analysointia varten sairauskertomuksista kerätyistä tiedoista laskettiin keskiarvo- ja mediaaniarvoja tilastolaskentamenetelmien avulla (Microsoft Access ja Microsoft Excel). Arvot on kerätty taulukoihin 1–8b. Analyysivaiheessa tutkittiin, miten potilaiden eri SCN1A-mutaatiot, sukuanamneesi, raskausajan ja syntymähetken tiedot, alkuvaiheen kehitys, kohtautiedot, neuropsykologiset tutkimustulokset, kuvantamislöydökset ja lääkeväste olivat yhteydessä kliiniseen kuvaan ja ennusteeseen, sekä omia tutkimustuloksiamme verrattiin aiempiin, Dravet’n oireyhtymää kuvaaviin tutkimuksiin.

Tämä tutkimus on osa HYKS:n epilepsia-konsultaatioklinikan ja Folkhälsanin perinnöllisyystieteen laitoksen genetiikan osaston yhteistyönä tekemää epilepsioiden genetiikkaa selvittävää tutkimusprojektia, jonka HYKS:n eettinen toimikunta on hyväksynyt. Kaikkien lasten perheet ovat antaneet kirjallisen suostumuksensa potilaiden tietojen käyttämiseen tutkimuksessa.

## **3.2 TULOKSET**

### **3.2.1. Geenilöydökset**

Tutkimuksen 16 DS-potilaasta kymmenellä oli aikaisemmin käytetyn diagnoosijaottelun mukainen klassinen SMEI- ja kuudella SMEB-oireyhtymä (eli nykyterminologian mukaan

Dravet'n oireytymän lievä muoto) (taulukko 1). SCN1A-geenimutaatiotyyppi oli 10 tutkimuspotilaalla (64,5 %) missense-, kahdella (12,5 %) nonsense-, kahdella splice site -, yhdellä (6,5 %) lukukehyksen muutos (frame shift) - ja yhdellä deleetiomutaatio (taulukko 1).

Mutaation perinnöllisyys oli tiedossa 15 potilaalla, joista kolmella (20 %) se oli periytynyt toiselta vanhemmalta (taulukko 1). Kaikilla näillä vanhemmilla oli GEFS+-epilepsia, lisäksi potilaan K903 veljellä oli GEFS+-epilepsia. Muiden potilaiden ensimmäisen asteen sukulaisilla ei ollut tiedossa epilepsiaa. Kuumekohtauksia tiedettiin esiintyneen neljän potilaan (25 %) ensimmäisen asteen sukulaisilla.

TAULUKKO 1. SCN1A-geenimutaatiot ja sukuanamneesi

Tutkimus-nro	Sukupuoli	Aiempi epilepsia-luokitus	SCN1A-mutaatio	mutaatiotyyppi	perinnöllisyys	Epilepsia 1. asteen sukulaisella	Kuumekohtauksia 1. asteen sukulaisella
S006.	m	SMEI	c.385+2T>A	splice site	de novo	ei	ei
S016	n	SMEI	c.5375C>G	missense	de novo	ei	ei
S017.	n	SMEB	c.1178G>A	missense	de novo	ei	ei
S025.	n	SMEB	c.413T>C	missense	de novo	ei	ei
S030	m	SMEI	c.1640dupA	frame-shift	de novo	ei	ei
S032.	n	SMEI	c.1076A>T	missense	?	ei tietoa	äidillä lapsena
S033.	m	SMEI	c.3705+1G>C	splice site	de novo	ei	ei
S063	m	SMEB	c.3521C>G	missense	periytynyt äidiltä	äiti GEFS+	äiti
S077	n	SMEI	c.3655_3685delinsATA	deleetio	de novo	ei	ei
S088	m	SMEB	c.302G>A	missense	de novo	ei	ei
S121	m	SMEB	c.3977C>A	missense	de novo	ei	ei
S124.	n	SMEI	c.4300T>C	missense	de novo	ei	ei
S127	n	SMEI	c.5347G>A	missense	de novo	ei tietoa	ei tietoa
S128	m	SMEI	c.1129C>T	nonsense	de novo	ei	ei
S131.	n	SMEI	c.4384T>C	missense	periytynyt isältä	isä GEFS+	isä
K903.	m	SMEB	c.2855G>A	nonsense	periytynyt äidiltä	äiti ja veli GEFS+	äiti ja veli

m = mies, n = nainen, SMEI = Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy, SMEB = SMEI-borderline, ? = äidin SCN1A-geenitestin normaali, isältä ei ole saatu näytettä, GEFS+ = Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus

### 3.2.2 Syntymätiedot ja alkuvaiheen kehitys

Potilaat ovat syntyneet raskausviikoilla 36–41 (mediaani 40, taulukko 2). Kolmella potilaalla (19 %) 5 minuutin Apgar-pisteet olivat 7 tai vähemmän liittyen synnytyskomplikaatioihin. Potilaalla S127 (Apgar 2/6) oli napanuora kaulan ympärillä, lapsivesiaspiraatio, asidoosi ja hyperbilirubinemia. Potilaalla S016 (Apgar 5/7/9) oli matalat verensokeriarvot ensimmäisinä kolmena vuorokautena syntymän jälkeen. Potilas K903 (Apgar 1/2/4) syntyi hätäsektiolla raskausviikolla 39 ja joutui synnytyksen jälkeen happilaittehoitoon vaikean perinataalisen asfyksian vuoksi.

Neljä potilasta oppi kävelemään viivästyneesti, yli 17 kuukauden iässä (taulukko 2). Kolme potilasta oppi puhumaan sanoja tavallista myöhempään, yli 18 kuukauden iässä.

### 3.2.3 Ensimmäinen kohtaus

Tutkimuspotilaiden epilepsiakohtaukset alkoivat keskimäärin kuuden kuukauden iässä (vaihteluväli 2,5–9,5 kuukautta, mediaani 6 kuukautta, taulukko 2). Ensimmäisen kohtauksen kesto oli keskimäärin 36 minuuttia niillä 11 potilaalla, joilta tieto oli saatavissa. Vaihteluväli oli 1–2 minuutin kouristuskohdauksesta 120 minuutin konvulsiiviseen epileptiseen statukseen. Kohtaus pitkittyi yli 30 minuutin kestoiseksi kolmella potilaalla.

Puolella potilaista oli kuumetta ensimmäisen kohtauksen alkaessa (taulukko 2). Kolmella heistä oli samanaikaisesti myös infektio (korvatulehdus potilailla S032 ja S006, lievä ylähengitystieinfektio potilaalla S033). Kahdeksalla potilaalla (50 %) ei ollut kuumetta; yhdellä heistä kohtaus alkoi saunan lämmössä ja yhdellä suihkussa. Potilaalla S016 ensimmäinen kohtaus alkoi suolitulehduksen yhteydessä (ei merkintää kuumeesta). Kolmella potilaalla (19 %) kohtaukset alkoivat ensimmäisenä PDT-rokotuspäivänä (pertussis-, difteria- ja tetanus- eli hinkuyskä-, kurkkumätä- ja jäykkäkouristusrokote) ja yhdellä toisen PDT-rokotuksen ja HiB-rokotteen (*Haemophilus influenzae* tyyppi b) antamispäivänä. Kaikilla heistä oli myös kohtauksen alkuhetkellä kuumetta. Ensimmäinen kohtaus oli yleensä tyypiltään toonis-klooninen tai klooninen (75 %:lla potilaista, taulukko 2), mutta yhden potilaan epilepsia alkoi myoklonisin kohtauksin.



TAULUKKO 2. Varhaiskehitys ja ensimmäinen kohtaous

Tutkimus- nro	RV	Apgar- pisteet	Kävelyikä	1.sanat (kk)	Kohtausten alkamisikä (kk)	Ensimmäinen kohtaous		
						Kesto (min)	Kohtausta provosoinut tekijä	Kohtaustyyppi
S006	39	9	12	11	8	ei tietoa	kuume, infektio	määrittelemätön
S016	41	5/7/9	16	15	9,5	ei tietoa	infektio, kuume?	bilat TC
S017	41	7/8	*	*	5	80	kuume (PDT-rokotuspäivä)	bilat kloon
S025	40	9/9	16	17	6	1–2		bilat TC
S030	40	9/9	11	18	4	20	kuume (2. PDT- ja HiB-rokotuspäivä)	vas → bilat TC + Todd
S032	39	8	16	12–13	7	10	kuume, infektio	määrittelemätön
S033	39	9	12	17	7,5	5	kuume, infektio	bilat TC
S063	36	8/9	20	11	4	ei tietoa		myokloniat
S077	40	9	15	14	6,5	ei tietoa		vas TC +Todd
S088	40	*	*	*	6	5–15	kuume	bilat TC
S121	38	7/8	14	13	5	105	kuume (PDT-rokotuspäivä)	bilat TC
S124	40	9/10	25	24	2,5	5		bilat kloon
S127	40	2/6	15	11	3	10–15	kuume (PDT-rokotuspäivä)	bilat TC
S128	38	9/10	19	24	4	ei tietoa	suihku	poissaolokohtaous
S131	40	9	10	20	9	120	sauna	oik TC + Todd
K903	39	1/2/4	18	ei tietoa	6	30		vas TC

\* = sairauskertomuksessa ei tarkkaa tietoa, mutta mainitaan, että neonataaliongelmia ei ollut ja kävely ja puhe kehittyivät normaalisti, kuume? = sairauskertomuksessa ei tietoa, liittyikö infektiin kuume, bilat/vas/oik TC = bilateraalinen/vasemman-/oikeanpuoleinen toonis-klooninen kohtaous, bilat kloon = yleistynyt, bilateraalinen klooninen kohtaous, vas → bilat TC = vasemmanpuoleinen toonis-klooninen kohtaous, joka kehittyi bilateraaliseksi toonis-klooniseksi kohtaukseksi, Todd = kohtauksen jälkeinen Todd'n pareesi

### 3.2.4 Kohtaustyyppit

Kaikilla tutkimuspotilailla oli ollut useita erilaisia kohtaustyyppejä (taulukko 3). Muutamalla potilaalla oli ollut sairauskertomusmerkintöjen mukaan psykomotorista kohtausta muistuttavia kohtauksia, mutta tutkiva lastenneurologi ei ollut täsmällisesti luokitellut kyseisiä kohtaustyyppejä. Tässä tutkimuksessa nämäkin potilaat on laskettu psykomotorisia kohtauksia saaneiden potilaiden ryhmään.

Myoklonisten kohtausten alkamisikä oli keskimäärin 1,8 vuotta (vaihteluväli 4 kuukautta – 4 vuotta) Viive ensimmäisen kohtauksen ja myoklonisten kohtausten alkamisiän välillä oli keskimäärin 1,3 vuotta (vaihteluväli 0–3,5 vuotta). Kolmella lapsella (19 %) myokloniat alkoivat ennen yhden vuoden ikää, kuudella potilaalla (37,5 %) yhden ja kahden ikävuoden välissä, neljällä potilaalla (25 %) kahden ja 3,5 ikävuoden välissä ja yhdellä lapsella (6,5 %) ne alkoivat neljän vuoden iässä. Ne potilaat, joilla ei ollut koskaan ollut myoklonisia kohtauksia, olivat DS:n lievää muotoa sairastavia potilaita.

Konvulsiivisten epileptisten statusten alkamisiän keskiarvo oli 1,1 vuotta (vaihteluväli 4 kuukautta – 4,1 vuotta). Viive näiden kohtausten ja ensimmäisen kohtauksen alkamisiän välillä oli keskimäärin 6,7 kuukautta (vaihteluväli 0–3,6 vuotta). Ensimmäisten elinvuosien aikana konvulsiivisia epileptisiä statuksia esiintyi tiheimmin potilaalla S127 (jopa kaksi kertaa viikossa, taulukko 4).

12 potilaalla (75 %) oli ollut ainakin kerran toonis-kloonisen kohtauksen jälkeinen Todd'n pareesi (taulukko 3). Kahdeksalla potilaalla (50 %) oli ollut sekä symmetrisiä, toispuoleisia että puolta vaihtavia kohtauksia (potilaat S006, S017, S025, S032, S033, S124, S131, K903). Seitsemällä potilaalla (44 %) oli ollut symmetrisiä ja toispuoleisia kohtauksia (potilaat S016, S030, S077–S121, S127, S128). Potilaalla S063 (6,5 %) oli ollut vain symmetrisiä kohtauksia.

#### 3.2.4.1 Kohtauksia provosoivat tekijät

Yleisimpiä kohtauksia provosoivia tekijöitä (taulukko 3) olivat infektiot, kuume, kirkas valo (sisältäen välkkyvän valon ja valon kontrastit) ja kuumuus/lämpö (sisältäen saunassa,

suihkussa ja kylvyssä provosoituvat kohtaukset). Sauna provosoi kohtauksia viidellä tutkimuspotilaalla (31,5 %). Lisäksi äkilliset voimakkaat äänet ja rasitus provosoivat harvojen potilaiden kohtauksia. Ne kaksi potilasta, joilla ei ollut koskaan ollut kuumeen provosointia kohtauksia, olivat DS:n lievää muotoa sairastavia potilaita. Neljällä potilaalla ensimmäinen kohtaus alkoi rokotuspäivänä (taulukko 2). Jokaisella heistä oli kohtauksen yhteydessä myös kuumetta, joten itse rokotteen osuus kohtausta provosoivana tekijänä jää epäselväksi. Tämän vuoksi rokotusta ei ole merkitty kohtauksia provosoivaksi tekijäksi taulukossa 3.

### **3.2.4.2 Kohtaustilanteen evoluutio**

Seurannan aikana eri kohtaustyyppien määrä ja epileptisten statusten määrä vähentyivät suurimmalla osalla potilaista (taulukko 4). Taulukkoon 4 on merkitty potilaskohtaisesti viimeisen tiedon mukainen kohtaustiheys ja kohtaustyyppit.

Potilaat saivat DS-diagnoosin keskimäärin 4,6 vuoden ikäisenä (vaihteluväli 1,4–16,8 vuotta, mediaani 3,3 vuotta, taulukko 4). Epileptiset statukset loppuivat tai vähenivät merkittävästi ainakin kymmeneltä potilaalta viimeistään diagnoosin saamisen jälkeen (viideltä potilaalta ei saatu tietoa statusten määrän muutoksesta ja yhdellä potilaalla ei ollut statuksia ollenkaan). Potilaalta S127 tiheään esiintyneet statukset vähenivät merkittävästi heti diagnoosin jälkeen, potilaalta S077 ne vähenivät 1,5 vuotta diagnoosin jälkeen ja potilaalta S128 viiden vuoden sisällä diagnoosin jälkeen. Potilaalta S016 epileptiset statukset loppuivat jo vuosi ja potilaalta K903 kaksi vuotta ennen diagnoosia. Potilailla S017, S121, S006, S088 ja S033 oli ollut 1–2 epileptistä statusta ennen diagnoosia, eivätkä statukset uusineet kenelläkään heistä diagnoosin jälkeen. Viimeisten sairauskertomusmerkintöjen mukaan vain potilaalla S128 oli ollut edellisen vuoden aikana yksi epileptiseksi statukseksi pitkitynyt kohtaus.

TAULUKKO 3. Lapsuudessa esiintyneet kohtaustyytit ja kohtauksia provosoivat tekijät

	Kohtaus- tyypit											
Tutkimus- nro	TC	Kloon	Myokl	Abs	Psm	Fok mot	Toon	Atoon	Muut kohta- ukset	Konv status	Nkonv status	Provosoivat tekijät
S006	x (+T)	x	x	x	x	x	x	x		x		F, Inf, Kv
S016	x (+T)		x	x	x		x		hypomot	x		F, Inf, T
S017	x (+T)	x			x					x		F, Inf, Kv
S025	x (+T)	x	x	x						x		Inf, ä
S030	x (+T)	x	x	x	x?	x	x			x		F, Inf, Kv
S032	x (+T)	x	x	x	x	x	x			x		F, Inf, T, Kv, R
S033	x (+T)	x	x	x	x?	x	x		hypomot	x		F, Inf, T
S063	x	x	x	x	x			x				F
S077	x	x	x	x	x	x	x			x	x	F, Inf, T, Kv
S088	x	x	x	x	x		x			x		F, Inf
S121	x (+T)	x			x					x		F, Inf, T
S124	x (+T)	x	x	x	x	x	x			x	x	F, Inf, T, Kv, ä
S127	x (+T)	x	x	x	x	x	x	x		x	x	F, Inf, T
S128	x (+T)	x	x	x	x	x				x		F, Inf, T
S131	x	x	x	x	x?	x	x			x		F, Inf, Kv, T
K903	x (+T)		x		x		x			x		Inf, T

TC = toonis-klooninen kohtaus, (+T) = ainakin kerran on todettu kohtauksen jälkeinen Todd'n pareesi, Kloon = klooninen kohtaus, Myokl = myokloninen kohtaus, Abs = poissaolokohtaus (sisältää myös epätyypilliset poissaolokohtaukset), Psm = psykomotorinen kohtaus, Fok mot = paikallinen motorinen kohtaus, Toon = tooninen kohtaus, Atoon = atooninen kohtaus, hypomot = hypomotorinen kohtaus, Konv status = konvulsiivinen status epilepticus, Nkonv status = ei-konvulsiivinen status epilepticus, x? = kohtaustyyppi ei ole varmasti määriteltävissä, F = kuume, Inf = infektiot, Kv = kirkas valo (sisältää myös välkkyvän valon ja valon kontrastit), T = kuumuus/ lämpö (sisältää saunassa, suihkussa ja kylvyssä saadut kohtaukset), ä = äkilliset kovet äänet, R = rasitus

TAULUKKO 4. Epileptisten statusten määrä alussa, oikea diagnoosi ja viimeisimmän tiedon mukainen kohtaustiheys ja kohtaustyyppit

Tutkimus-nro	SE-määrä alussa	Oikea dg (ikä vuosissa)	Ikä seurannan lopussa (vuosia)	Kohtaustiheys viimeisen tiedon mukaan	kohtaustyyppit viimeisen tiedon mukaan	kohtausten kesto viimeisen tiedon mukaan
S006	2 kpl	4,4	8,1	2–3/vko	toonis-klooniset kohtaukset	n. 2 min
S016	1–2/v	3,2	5,9	1–3/kk	psikomotoriset kohtaukset	?
S017	1 kpl	3,4	4,5	1/vko	toonis-klooniset kohtaukset	?
S025	1/v	16,8	18,5	1/kk (+ taukojaksoja)	toonis-klooniset kohtaukset	pitkittyneitä
S030	väh. 1/2v	6,1	6,4	max 1/kk	toonis-klooniset kohtaukset	joskus pitkittynyt
S032	1–2/v	1,9	6	1/vko	toonis-klooniset, psykomotoriset kohtaukset	lyhyet (1/vko) ja pitkittyneet (3–4/v)
S033	1 kpl	9	9,5	1/vko	toonis-klooniset, myokloniset kohtaukset	?
S063	-	4,5	5,1	1–3/kk	nykinät, tonuksen menetykset	lyhyitä
S077	1–3/v	1,4	14,3	päivittäin	toispuoleiset toonis-klooniset kohtaukset	1–2 min
S088	1 kpl	5,4	5,4	1/vko (+ taukojaksoja)	toonis-klooniset, psykomotoriset kohtaukset	lyhyitä
S121	1 kpl	3,2	6,6	4–8/v	toonis-klooniset kohtaukset	?
S124	1–3/v	1,7	7,5	päivittäin – 1/vko	kouristuskohtaukset öisin	lyhyitä/ sarjoina
S127	1/kk–2/vko	3,1	17,5	2/v	infektoiden provosoimat pienet kohtaukset	?
S128	3–10/v	3	8,4	”silloin tällöin”	pieniä kohtauksia, 1 SE ollut 1v sisällä	?
S131	1–2/v	2,2	6,4	2/vko	yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset	max 10 min
K903	1–2/v	4	4,2	päivittäin – 1/vko	toonis-klooniset kohtaukset	?

SE = epileptinen status, dg = diagnoosi, 1 tai 2 kpl = potilaalla on ollut vain 1 tai 2 epileptistä statusta koko taudinkulun aikana, väh. = vähintään, (+ taukojaksoja) = lisäksi pitkiä kohtauksettomia jaksoja

### 3.2.5 Kognitiivinen kehitys ja neurologiset, motoriset ja psykiatriset oireet

Ensimmäinen neuropsykologinen tutkimus oli tehty potilaille keskimäärin 2,8 vuoden iässä (vaihteluväli 1,1 vuotta – 7,3 vuotta, taulukko 5). Tuloksena kahdeksalla potilaalla (50 %) oli normaali älykkyys ja kahdeksalla potilaalla (50 %) oli viivästynyt kehitys tai lievä kehitysvamma. Viimeinen neuropsykologinen tutkimus on tehty potilaille keskimäärin 5,7 vuoden iässä (vaihteluväli 2,2 vuotta – 14,4 vuotta).

Ensimmäisessä tutkimuksessa normaalin tuloksen saaneista lapsista vain kaksi oli myös viimeisen tutkimuksen mukaan älykkyydeltään normaaleita (taulukko 5). Potilaalla S088 oli tosin kielellistä erityisvaikeutta ja potilaalla S025 vaikeutta hienomotoriikassa. Kyseisten potilaiden ikä oli viimeisen tutkimuksen aikana 5,1 ja 14,4 vuotta. Muilla aluksi normaalin tutkimustuloksen saaneilla lapsilla kehitys alkoi viivästyä iän myötä. Ne potilaat, joilla jo ensimmäisen tutkimuksen tuloksena oli viivästynyt älykkyys tai lievä kehitysvamma, saivat seurannassa tulokseksi saman tai vaikeamman kehitysvamma-asteen. Viimeisten sairauskertomustietojen mukaan suurin osa potilaista oli erityisryhmissä koulussa tai päiväkodissa (taulukko 5).

Potilasta S063 lukuun ottamatta kaikilla tutkimuspotilailla oli ollut poikkeavia motorisia ja/tai neurologisia oireita (muuta kuin epilepsiakohtauksia, taulukko 5). Taulukkoon merkittyjen oireiden lisäksi potilaalla S077 oli ollut yhden epileptisen statuksen jälkeen yli puolen vuoden ajan kestänyt vasemmanpuoleinen hemipareesi. 14 potilaalla (87,5 %) oli joko joskus tai pysyvästi ataksiaa tai vapinaa. Potilaalla S025 oli jatkuvasti voimakasta vapinaa ja myoklonioita.

TAULUKKO 5. Neuropsykologiset tutkimustulokset ja koulutyyppi

Tutkimus- nro	Ikä seurannan lopussa (vuosia)	1. Npsy- tutkimus, ikä (vuosia)	1. Npsy- tutkimustulos	Viim. npsy- tutkimus, ikä (vuosia)	Viim. npsy- tutkimustulos	Motoriset, muut neurologiset ja psykiatriset oireet	Koulutyyppi (viimeisen tiedon mukaan)
S006	8,1	3,3	normaali	6,4	lievä kv	ataksia/vap p	EHA1
S016	5,9	2,3	normaali	4,9	lievä kv	ataksia/vap	EHA1
S017	4,5	1,9	normaali	4	kv	ataksia/vap	normaali päiväkot
S025	18,5	7,3	normaali	14,4	normaali	ataksia/vap p, masennus	yleisopetus
S030	6,4	2,6	viivästynyt	5,3	kv	ataksia/vap p	ehkä esiopetukseen
S032	6	1,7	normaali	4,2	lievä kv	ataksia/vap p, lievä spastisi- teetti <7kk	varhennettu esiopetus
S033	9,5	4,1	lievä kv		?	ataksia/vap, autismi-piirteet	EHA1
S063	5,1	3	viivästynyt	5,5	keskiv kv		ehkä erityiskouluun
S077	14,3	2,1	viivästynyt	5,6	lievä kv	ataksia/vap p, dysfasia	EHA
S088	5,4	3,5	normaali	5,1	normaali	ataksia/vap	erityisesikouluryhmä
S121	6,6	2	normaali	5	lievä kv	ataksia/vap	EHA1
S124	7,5	2	viivästynyt	4,2	lievä kv	ataksia/vap	esiopetus päiväkodissa
S127	17,5	1,1	normaali	6,1	vaikea kv	ataksia/vap p, itsensä vahin- goittamistaipumus, fraasipuhe	EHA → erityisamk vaikea- vammaisten linja
S128	8,4	2,2	viivästynyt	6,5	keskiv kv	ataksia/vap p	EHA2
S131	6,4	1,9	viivästynyt	2,2	viivästynyt	ataksia/vap, autismi	ei tietoa
K903	4,2	3	viivästynyt				normaali päiväkot

Npsy-tutkimus = neuropsykologinen tutkimus, normaali = normaali ja normaalin alaraja, viivästynyt = kehitys on todettu viivästyneeksi, lievä kv = lievästi kehitysvammainen, viim. = viimeinen, kv = kehitysvammainen (kehitysvamman astetta ei ole määritelty), ? = ei saatu tutkittua käytösongelmien vuoksi, keskiv kv = keskivaikeasti kehitysvammainen, vaik kv = vaikeasti kehitysvammainen, ataksia/vap = ataksiaa tai vapinaa on ollut joskus, ataksia/vap p = ataksiaa tai vapinaa on pysyvästi, EHA = harjaantumisopetus, erityisamk = erityisammattikorkeakoulu

### 3.2.6 Varhaiset EEG-löydökset

Kaikille potilaille oli tehty useita EEG-tutkimuksia. Ensimmäinen EEG-tutkimus oli tehty keskimäärin 7 kuukauden iässä (vaihteluväli 0,5 kuukautta – 2,1 vuotta, taulukko 6a). Potilaalle K903 se oli tehty jo ennen ensimmäistä kohtausta (14 päivää syntymän jälkeen, jolloin vauva oli vielä synnytyskomplikaatioiden vuoksi respiraattorihoidossa). EEG-muutokset alkoivat keskimäärin 1,4 vuoden iässä (vaihteluväli 3 kuukautta – 3,4 vuotta). Taulukkoon 6a on merkitty potilaskohtaisesti ensimmäiset EEG-muutokset sekä ensimmäisen kohtauksen ja EEG-muutosten alkamisen välinen viive.

Yhdeksällä potilaalla (56,5 %) ensimmäiset EEG-muutokset havaittiin jo ennen yhden vuoden ikää. Kolmella heistä muutokset ilmenivät ensimmäisen epileptisen statuksen kanssa samana tai sitä seuraavana päivänä (potilaat S033, S077 ja S131). Suurimmalla osalla potilaista ensimmäiset muutokset rekisteröitiin kohtausten välillä, yhdellä kohtauksen aikana, osalla unessa, yhdellä nukahtaessa ja yhdellä välkkyvalon yhteydessä (taulukko 6a).

### 3.2.7 MRI

Pään MRI-tutkimus oli tehty vähintään kerran kaikille tutkimuspotilaille (taulukko 6b). Ensimmäinen MRI-tutkimus oli tehty keskimäärin 1,9 vuoden iässä (vaihteluväli 4 kuukautta – 13 vuotta), ja siinä oli poikkeava löydös kahdella potilaalla (taulukko 6b). Kyseiset potilaat olivat ensimmäisen MRI-kuvauksen aikana jo yli kolmevuotiaita.

Magneettikuvaus oli uusittu 13 potilaalla (taulukko 6b). Edellisten kahden potilaan lisäksi uudella kuvauksella löydettiin kuudelta muultakin tutkimuspotilaalta aivojen rakenteellisia muutoksia. Yhteensä viidellä potilaalla (31,5 %) todettiin lievää yleistä, kortikaalista tai pikkuaivojen atrofiaa (tosin potilaalla S063 tämä todettiin vain ensimmäisessä MRI-kuvassa), kolmella potilaalla (19 %) oli hippokampusskleroosi, ja kahdella potilaalla (12,5 %) todettiin valkean ja harmaan aineen huono differentaatio anteriorisessa ohimolohkossa. Viimeisin MRI-kuvaus oli tehty potilaille keskimäärin 4,6 vuoden iässä (vaihteluväli 2,2 vuotta – 15,9 vuotta).



TAULUKKO 6a. Varhaiset EEG-löydökset

Tutkimus- nro	1. EEG- tutkimus, ikä (kk)	1. EEG-löydös	1.EEG- muutos, ikä (vuosia)	1. EEG-muutoksen viive 1. kohtauksesta (kk)	1.EEG-muutokset
S006	12	normaali	2,5	22,5	lievä YH
S016	10,5	normaali	1,1	3,5	ikt. etuosiin painottuvat purkaukset
S017	5	normaali	0,5	0,5	välkyn yhteydessä eform. häiriötä vas TO
S025	6,5	normaali	2,8	27,5	piikkejä vas hf ja oik T
S030	4	normaali	1,5	14,5	vas hf hidas, vaimea
S032	7	normaali	0,7	1	hidastunutta theta-delta-aaltoa vas takaT
S033	8	normaali	0,8	2,5	hidastumista oik hf
S063	5	Unessa teräviä beeta-aaltoja päälaella	0,4	1	(ks. 1.EEG-löydös)
S077	7	normaali	0,8	3	piikkifokus vertexissä oik>vas
S088	25,5	normaali	3,4	35	kohtausten välillä ant. hidastumista
S121	5	normaali	2,3	22,5	oik frontoC piikkejä
S124	3	teräviä aaltoja C vas>oik	0,2	0,5	(ks. 1.EEG-löydös)
S127	4	Muutama piikki nukahtaessa oik>vas	0,3	1	(ks. 1.EEG-löydös)
S128	4	normaali	0,7	4,5	piikkejä O
S131	9	unessa irritaatiota, postikt. hitautta vas C.	0,7	0	(ks. 1.EEG-löydös)
K903	0,5	normaali	3	30	post. hidastumista, unessa vas CP teräviä piikkejä

vas = vasen, oik = oikea, C = sentraalinen, postikt. = postiktaalinen eli kohtauksen jälkeinen, YH = yleishäiriö, ikt. = iktaalinen eli kohtauksen aikainen, eform. = epileptiforminen, TO = temporo-okkipitaalinen, hf = hemisfääri, T = temporaalinen eli ohimolohkossa sijaitseva, ant. = anteriorinen, O = okkipitaalinen, post. = posteriorinen, CP = sentroparietaalinen

TAULUKKO 6b. Kliiniset kuvantamistutkimukset ja -löydökset: MRI

Tutkimus-nro	1.MRI-tutkimus (ikä vuosina)	1.MRI-löydös	Viimeinen MRI- tutkimus (ikä vuosina)	Viimeinen MRI-löydös
S006	1,1	norm	2,7	norm
S016	1,1	norm	3,3	norm
S017	0,5	norm		
S025	13	norm	15,9	norm
S030	0,6	norm	4,1	bilat dysmyelinisaatio
S032	0,6	norm	2,2	norm
S033	1	norm	4,1	bilat dysmyelinisaatio
S063	4,1	vas HS, lievä pikkuaivoatrofia	4,7	vas HS
S077	0,9	norm	4,8	norm
S088	0,5	norm	3,2	norm
S121	0,6	norm		
S124	0,3	norm	2,4	lievä pikkuaivoatrofia
S127	1,9	norm	7,6	bilat HS, lievä yleinen atrofia
S128	1	norm	3	oik HS
S131	0,7	norm	2,2	lievä kortikaalinen atrofia
K903	3,1	lievä yleinen atrofia		

Norm = normaali, vas = vasen, oik = oikea, HS = hippokampuskleroosi, bilat = molemmanpuoleinen, dysmyelinisaatio = valkean ja harmaan aineen huono differentaatio anteriorisessa ohimolohkossa

### 3.2.8 Lääkehoito ja lääkehoidon vaste

Ensimmäisenä epilepsialääkkeenä oli ollut kuudella tutkimuspotilaalla valproaatti, kuudella fenobarbitaali, kahdella karbamatsepiini ja kahdella okskarbatsepiini (taulukko 7). Epilepsialääke tulkittiin tutkimuksessa hyödylliseksi lääkkeeksi, jos se paransi kohtaustilannetta niin, että kohtaustiheys väheni vähintään 50 %. Prosentuaalista kohtaustiheyden muutosta ei tosin voitu laskea tarkalleen kaikilta potilailta, sillä lääkevastetta ei ollut aina kirjattu sairauskertomuksiin absoluuttisina lukuina. Heidän kohdallaan lääkeaineet on luokiteltu hyödyllisten, haitallisten ja tehottomien lääkkeiden ryhmiin sen tiedon mukaan, miten hoitava lastenneurologi oli kuvannut lääkevastetta. Potilaskohtaisesti hyödylliseksi todetut epilepsialääkkeet ovat taulukossa 7. Taulukkoon kirjatusta lääkkeistä oli ollut hyötyä potilaan kohtaustilanteeseen joko erikseen monoteapiana tai useimmiten yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

Potilas S124 (6,5 %) oli hyötynyt ketogeenisestä ruokavaliosta. Tämä hoitomuoto oli hänellä käytössä vuodesta 2003 vuoteen 2007, minä aikana hänen kohtaustensa määrä ja keskeisyys sekä ärsykeherkkyys vähenivät. Viimeisen tiedon mukaan (3/2007) kyseisellä potilaalla saattoi olla kouristuskohtauksia jopa päivittäin, ja ketogeeninen ruokavalio lopetettiin. Lääkitykseksi jäi neljän epilepsialääkkeen yhdistelmä (taulukko 7). Yksi tutkimuspotilas oli hyötynyt okskarbatsepiinilääkityksestä, ja viimeisen tiedon mukaan hänellä oli vain tämä lääke käytössä.

Epilepsialääke luettiin tutkimuksessa haitalliseksi, jos se lisäsi kohtauksia, provosoi uusia kohtaustyyppisiä ja/tai teki kohtauksista pitkittyneitä ja vaikeampia. Haitalliset epilepsialääkkeet on kirjattu potilaskohtaisesti taulukkoon 7. Lukuun ottamatta potilasta S063 kaikilla muilla tutkimuspotilailla jotkut epilepsialääkkeet oli todettu tehottomiksi (eli lääke ei vähentänyt eikä lisännyt kohtausten määrää). Osalla potilaista tiettyjä lääkkeitä ei voitu käyttää niistä aiheutuneiden sivuvaikutusten tai allergiareaktioiden vuoksi. Nämä lääkkeet on taulukoitu potilaskohtaisesti kohtaan ”tehottomat lääkkeet” taulukossa 7. Stiripentoli lievensi selvästi kohtausten vaikeusastetta potilaalla S017. Hänen kohdallaan lääke on merkitty taulukossa 7 kohtaan ”tehottomat lääkkeet”, sillä se ei vähentänyt kohtausten määrää.

Seitsemän klassista Dravet'n oireytymää ja yksi DS:n lievää muotoa sairastava potilas oli käyttänyt stiripentolia (taulukko 7). Kuudella potilaalla rinnakkaislääkkeinä oli valproaatti ja klobatsaami, yhdellä valproaatti, klobatsaami ja topiramaatti ja yhdellä valproaatti ja klonatsepaami. Potilaat olivat stiripentolin aloituksen aikaan keskimäärin 4,8 vuoden ikäisiä (vaihteluväli 3,3 vuotta – 9,1 vuotta). Stiripentolin aloittamisen ja ensimmäisen kohtauksen välinen viive oli keskimäärin 4,3 vuotta (vaihteluväli 2,5 vuotta – 8,5 vuotta), ja se aloitettiin keskimäärin 0,7 vuotta oikean diagnoosin saamisen jälkeen (vaihteluväli 0,1–2,6 vuotta, mediaani 0,1 vuotta). Lääkeannos oli ollut 23–79 mg/kg/vrk.

Stiripentolista oli hyötyä kohtaustilanteeseen kaikilla kahdeksalla potilaalla; kohtausten määrä väheni merkittävästi seitsemällä potilaalla (87,5 %, taulukko 7: ”hyödylliset lääkkeet”), kohtausten vaikeusaste lieveni kahdella potilaalla (toinen heistä on merkitty taulukossa 7 kohtaan ”tehottomat lääkkeet”), ja kohtausten kesto lyheni kolmella potilaalla (kaikilla heistä myös kohtausmäärä väheni). Lisäksi yksi potilas muuttui virkeämmäksi stiripentolin aloituksen myötä. Sivuvaikutuksia ilmeni neljälle potilaalle (50 %); kolmelle potilaalle tuli ruokahaluttomuutta, kahdelle väsymystä, yhdelle ärtyisyyttä, yhdelle laihtumista ja yhdelle ohimenevää kehityksen taantumista. Stiripentoli piti purkaa pois potilaalta S033 sen aiheuttamien sivuvaikutusten ja tehon vähentymisen vuoksi.

Levetirasetaami oli ollut käytössä kahdeksalla potilaalla. Se vähensi kohtausten määrää vain yhdellä heistä (12,5 %). Kahdella potilaalla se lyhensi kohtauksien kestoja, ja toisella heistä se myös lievensi kohtausten vaikeutta. Lääke todettiin tehottomaksi viidellä potilaalla (62,5 %). Topiramaattia oli käytetty 13 potilaan epilepsialääkkeenä. Kuudella potilaalla (46 %) lääke paransi kohtaustilannetta. Lääke piti lopettaa sivuvaikutusten vuoksi yhdeltä potilaalta (7,5 %), ja kuudella potilaalla (46 %) se todettiin tehottomaksi.

Viimeisimmän tiedon mukaan suurimmalla osalla potilaista oli epilepsialääkityksenä kahden tai kolmen lääkkeen yhdistelmä (taulukko 7). Kahdella potilaalla oli käytössä vain yksi epilepsialääke, ja kahdella potilaalla oli yhä käytössä jopa neljän epilepsialääkkeen yhdistelmä.

TAULUKKO 7. Lääkehoito

Tutkimus- nro	Ensimmäinen epilepsialääke	Hyödylliset epilep- sialääkkeet ja -hoidot	Haitalliset epi- lepsialääkkeet	Tehottomat epilepsialääkkeet	Viimeisin lääki- tys, ikä (vuosia)	Viimeisin lääkitys
S006	VPA	VPA, STI, CLB	OXC, LTG	GBP, TPM	8,1	STI + VPA + CLB
S016	OXC	VPA, CLB, STI	OXC, LTG	PB, TPM, PHT	5,9	STI + VPA + CLB
S017	VPA	VPA, CLB	LTG	DZP, PB, STI, LEV	4,5	STI + VPA + CLB
S025	PB	VGB, OXC, LTG		PB, CBZ, GBP, BZP, VPA, piras, TPM, LEV, ACE	18,5	OXC
S030	VPA	CLB, STI, VPA	OXC	LTG, TPM, LEV, CZP	6,4	STI + VPA + CLB
S032	CBZ	VPA, CLB, STI	OXC, CBZ	LTG (?), TPM (?), LEV	6	STI + VPA + CLB
S033	PB	VPA, STI (sivuvaik.)	CBZ	FB, CLB, LTG, TPM, LEV	9,5	VPA
S063	VPA	VPA, CLB	LTG		5,1	VPA + CLB
S077	VPA	VPA, CLB, ESM, CZP	LTG	PB (?), VGB, TPM	14,3	VPA + CZP + ESM
S088	PB	CLB, TPM, VPA		PB, OXC (?), LTG (?), GBP	5,4	VPA + TPM
S121	OXC	VPA, TPM	LTG	OXC (?), CLB (?), LEV (?)	6,6	VPA + TPM
S124	PB	VPA, TPM, NZP, CZP, STI, ketog	VGB, OXC	PB, NZP, ESM (?), LEV, CLB, LEV, ACE	7,5	STI + VPA + TPM + CLB
S127	PB	VPA, CLB	LTG, VGB	PHT, PB, CZP, ESM	17,5	VPA + CLB
S128	CBZ	VPA, TPM, CLB, STI		CBZ, DZP, CZP LTG	8,4	STI + VPA + CLB
S131	VPA	VPA, CLB, LTG, TPM	VGB	OXC, DZP, PHT, CZP	6,4	VPA + CLB + TPM + LTG
K903	PB	VPA, TPM, CZP, LEV	LTG	CZP, CBZ, CLB	4,2	VPA + LEV + TPM

VPA = valproaatti, OXC = okskarbatsepiini, PB = fenobarbitaali, CBZ = karbamatsepiini, STI = stiripentoli, CLB = klobatsaami, VGB = viga-batriini, LTG = lamotrigiini, (sivuvaik.) = lääke piti lopettaa sivuvaikutusten ja tehon laskemisen vuoksi, ESM = etosuksimidi, CZP = klonatse-paami, TPM = topiramaatti, NZP = nitratsepaami, ketog = ketogeeninen ruokavalio, LEV = levetirasetaami, GBP = gabapentiini, PHT = fenyto-iini, DZP = diatsepaami, BZP = bentsodiatsepiini, piras = pirasetami, ACE = asetamoliamiidi, (?) = lääke on pitänyt lopettaa sivuvaikutusten tai allergian vuoksi, joten sen tehoa ei ole kunnolla voitu määrittellä

## 4 POHDINTA

### 4.1 GEENILÖYDÖKSET, MAHDOLLISET MODIFIOIVAT TEKIJÄT

Tutkimuspotilailta löydetty mutaatiotyypit ja niiden yleisyys olivat samanlaisia kuin aikaisemmin julkaistuissa tutkimuksissa (Meisler ja Kearney 2005, Marini ym. 2011). Yhdellä DS:n lievää muotoa sairastavalla potilaalla todettiin tyypistävää nonsense-mutaatio. Tutkimusten mukaan suurimmalla osalla lievää muotoa sairastavista potilaista on missense-mutaatio, mutta heillä voi olla myös kaikkia muita DS:n taustalta löydettyjä mutaatiotyyppejä (Guerrini ja Oguni 2011). Niinpä epilepsiapotilaalla oleva SCN1A-geeniä tyypistävää mutaatio, joka johtaa tyypillisesti vakavampaan proteiinin toimintahäiriöön kuin missense-mutaatio, ei ehdottomasti tarkoita sitä, että hänen epilepsiansa ennuste on huono (Buoni ym. 2006).

Joidenkin tutkimusryhmien mukaan DS-potilaiden mutaatiotyypillä voi olla vaikutusta taudinkuvaan. Esimerkiksi potilailla, joilla on tyypistävää SCN1A-mutaatio, on todettu olevan tiheämpi toonis-kloonisten kohtausten määrä, aikaisempi muiden kohtausten alkamisikä ja lyhyempi elinikä kuin potilailla, joilla on missense-mutaatio (Fujiwara 2006, Catarino ym. 2011, Marini ym. 2011). Tässä tutkimuksessa ei todettu merkittäviä yhteyksiä potilaiden genotyypin ja fenotyypin välillä, joskin tutkimuksessa oli hyvin vähän potilaita, joilla oli erilaisia SCN1A-geenimutaatiotyyppejä. Akiyaman ryhmän (2010) tutkimustulos vastasi tätä löydöstä. Lisätutkimuksia tarvitaan muun muassa erilaisten geenimutaatioiden ja lääkevasteen yhteydestä, jotta jatkossa voitaisiin antaa DS-potilaille mutaatiospesifistä hoitoa (Meisler ja Kearney 2005).

Tässä tutkimuksessa periytyneiden mutaatioiden määrä (3/15 eli 20 %) on hieman suurempi kuin muiden ryhmien tutkimuksissa, joissa niiden osuus on ollut 5–10 % (Marini ym. 2011). Kaikilla vanhemmilla, joilta löydettiin sama SCN1A-mutaatio kuin heidän lapsiltaan, oli lievempioireinen GEFS+-epilepsia. Tämä vastaa aiempia löydöksiä siitä, että sama SCN1A-mutaatio voi aiheuttaa sekä lievän epilepsian että Dravet'n oireyhtymän (Fujiwara 2006). Edellä kuvatut löydökset osoittavat, että SCN1A-geenimutaation ohella täytyy olla myös muita tekijöitä (esimerkiksi modifioivia geenejä, ympäristötekijöitä, elämän aikana kertyviä somaattisia mutaatioita ja/tai kehitysprosessissa tapahtuvia eroja), jotka mää-

räävät sen aiheuttaman epilepsian vaikeusasteen (Meisler ja Kearney 2005, Marini ym. 2011).

Tutkimuspotilaalla K903, joka oli perinyt GEFS+-epilepsiaa sairastavalta äidiltään SCN1A-mutaationsa, oli synnytyskomplikaationa vaikea asfyksia. Perinataalisen hypoksisiskeemisen aivovaurion on todettu voivan aiheuttaa epilepsiaa ja muita neurologisia oireita (Oguni ym. 2008). Niinpä perinataalinen asfyksia voi olla yksi selittävä tekijä siihen, miksi kyseiselle potilaalle on kehittynyt vaikeampi epilepsia kuin hänen äidilleen ja veljelleen, joilla molemmilla on sama geenimutaatio.

## 4.2 ENSIMMÄINEN KOHTAUS

Tutkimuspotilaiden epilepsiakohtaukset alkoivat keskimäärin kuuden kuukauden iässä (mediaani myös kuusi kuukautta) vastaten muiden ryhmien tuloksia (Genton ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006, Akiyama ym. 2010, Ragona ym. 2010, Catarino ym. 2011). Ensimmäinen kohtaus pitkittyi lähes kaikilla potilailla vähintään viiden minuutin pituiseksi, ja kuumeprovoakaatio oli mukana 50 %:lla potilaista vastaten Dravet'n oireyhtymälle tyypillistä kliinistä kuvaa (Dravet ym. 2005).

Ensimmäisen kohtauksen tyyppi oli 75 %:lla potilaista DS:lle tyypillinen yleistynyt tai toispuoleinen toonis-klooninen tai klooninen kohtaus (Dravet ym. 2005). Yhdellä potilaalla ensimmäinen kohtaus oli myoklonisten kohtausten sarja, millaista löydöstä ei ole julkaistu aikaisemmissa tutkimuksissa. Muiden tutkimusryhmien tulosten mukaan myokloniset kohtaukset alkavat tyypillisesti vasta ensimmäisen ikävuoden jälkeen (Dravet 2000, Caraballo ja Fejerman 2006). Ragonan ryhmän (2010) 37 DS-potilaan tutkimuksessa ne tosin alkoivat 5,5 %:lla potilaista jo ensimmäisenä elinvuotena. Tässä tutkimuksessa myokloniat alkoivat jopa 19 %:lla potilaista alle yksivuotiaana. Niinpä jo alle yhden vuoden iässä alkavat myokloniset kohtaukset voivat olla Dravet'n oireyhtymän oire – ja jopa sen ensioire.

Osalla potilaista ensimmäinen kohtaus alkoi rokotuspäivänä ja osalla saunan lämmössä. Rokotteen laukaisema kuume ja/tai immuunireaktio on todennäköisesti provosoinut ensimmäisen kohtauksen alkamisen (Berkovic ym. 2006). Sen ei uskota olevan itsessään DS:n etiologinen tekijä, sillä jokaisella näistä potilaista oli myös taudille altistava SCN1A-

mutaatio. Tulos vahvistaa Berkovic'n tutkimusryhmän (2006) päätelmää siitä, että DS ei ole ”rokotteen aiheuttama enkefalopatia”. Aikaisemmissa julkaisuissa ei ole todettu, että saunan lämpö voi provosoida DS-potilaiden kohtauksia. Saunassa elimistön lämmön nousu on todennäköisesti kohtauksia provosoiva tekijä, sillä se provosoi kohtauksia myös fyysisen rasituksen ja kuumen kylvyn yhteydessä (Dravet ym. 2005, Oguni ym. 2001). Potilaiden etninen tausta ja sen myötä tulevat tavat voivat nostaa tietyn kohtauksia provosoivan tekijän yleisyyttä tutkimuksissa, kuten saunominen suomalaisissa ja kuumassa vedessä kylvettäminen (”hot water immersion”) japanilaisissa tutkimuksissa (Oguni ym. 2001, Ragona ym. 2010).

### 4.3 KOHTAUSTYYPIT

Kaikilla tutkimuspotilailla esiintyi toonis-kloonisia kohtauksia, ja suurimmalla osalla oli ollut poissaolokohtauksia/epätyypillisiä poissaolokohtauksia (94 %:lla), epileptisiä statussia, kloonisia ja myoklonisia kohtauksia vastaten aiemmissa tutkimuksissa todettuja kohtaustyyppien yleisyyksiä (Dravet ym. 2005). Epätyypillisten poissaolokohtausten esiintyvyys on tosin vaihdellut tutkimuksissa 40–93 % johtuen todennäköisesti sen sekoittamisesta muihin kohtaustyyppeihin, kuten tässäkin tutkimuksessa on saattanut käydä (Dravet ym. 2005). 69 %:lla potilaista oli ollut toonisia kohtauksia. Vastaava luku on ollut muissa tutkimuksissa vain noin 14 % (Durón ym. 2005). On mahdollista, että osa sairauskertomuksissa tooniseksi luokitelluista kohtauksista on todellisuudessa ollut jotakin muuta kohtaustyyppiä. Vain video-EEG-tutkimuksella voi varmuudella selvittää potilailla esiintyvien kohtausten tyypit (olettaen, että kaikkia kohtaustyyppieä esiintyy rekisteröinnin aikana) (Epilepsiat ja kuumeikouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007).

Potilaalla S127 esiintyi tiheimmin epileptisiä statussia ensimmäisten elinvuosien aikana. Hänellä todettu perinataalinen asfyksia voi olla tähän yksi syytekijä (Oguni ym. 2008).

#### 4.3.1 Kohtaustilanteen evoluutio

Akiyaman tutkimusryhmän (2010) seurantatutkimuksessa todettiin, että niillä potilailla, joilla oli ollut lapsuudessa alle kolme epileptistä statusta, oli myös myöhemmällä iällä harvemmin epilepsiakohtauksia kuin muilla potilailla. Tässä tutkimuksessa epileptisten status-



ten määrän ja viimeisen tiedon mukaisen kohtaustiheyden välillä ei todettu olevan samanaista yhteyttä. Taudin klassista muotoa sairastavilla potilailla tosin todettiin useammin huono kohtaustilanne seurannan lopussa kuin lievää muotoa sairastavilla, joten epilepsian vaikeusaste näyttäisi olevan yhteydessä kohtaustilanteen ennusteeseen tässäkin tutkimuksessa.

Aikaisin tehty diagnoosi, varhaisessa vaiheessa aloitettu tehokas epilepsialääkehoito ja genetiikka (muun muassa modifioivat geenit) voivat mahdollisesti myös vaikuttaa kohtaustilanteen ennusteeseen, sillä näiden tekijöiden uskotaan vaikuttavan DS-potilaiden kognitiiviseen ennusteeseen (Wolff ym. 2006, Ragona ym. 2010). Tässä tutkimuksessa varhaisella diagnoosilla ei todettu olevan merkittävää yhteyttä viimeisen tiedon mukaisen kohtaustiheyden kanssa. Tämä voi selittyä sillä, että kaikilla viimeistään kolmevuotiaana diagnoosin saaneilla potilailla oli taudin klassinen muoto, eli vaikeoireiset potilaat diagnosoitiin yleensä muita aiemmin. Varhainen diagnoosi ei mahdollistanut heille parempaa kohtaustilannetta muihin potilaisiin verrattuna, mutta viivästyneemmällä diagnoosilla heidän kohtaustilanteensa olisi todennäköisesti ollut tätäkin huonompi. Epileptisten statusten määrän havaittiin vähentyneen merkittävästi tai loppuneen kokonaan ainakin 62,5 %:lla potilaista DS-diagnoosin saamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että oikean diagnoosin saamisella (ja todennäköisesti sen myötä tehdyillä lääkehoidon muutoksilla) on selvä yhteys kohtaustilanteen paranemiseen.

Stiripentolia tai topiramaattia käyttäneillä tutkimuspotilailla ei todettu parempaa viimeisen tiedon mukaista kohtaustilannetta kuin niillä potilailla, jotka eivät olleet käyttäneet näitä lääkkeitä. Tämäkin johtuu todennäköisesti siitä, että näillä potilailla on alun perin ollut vaikeampi taudinkuva kuin niillä potilailla, jotka eivät ole käyttäneet kyseisiä lääkityksiä.

Oireyhtymän tyypilliseen kuvaan sopien kohtaustyyppien määrä väheni iän myötä suurimmalla osalla potilaista (Ceulemans ja Cras 2004). Osa potilaista oli seurannan lopussa vasta alle kuusivuotiaita, joten aiempien julkaisujen mukaan on oletettavaa, että iän myötä heidän kohtaustiheydensä vielä pienenee (Dravet ym. 2005). Tämän tutkimuksen vanhimilla potilailla ei tosin todettu olevan parempaa kohtaustilannetta seuranta-ajan lopussa kuin tutkimuksen nuorimmilla potilailla. Tämä voi johtua potilaiden erilaisesta taudin vaikeusasteesta ja siitä, että tutkimuksen vanhimpien potilaiden diagnoosihetkellä DS:n hoitosuosituksukset ovat olleet vielä puutteellisia, joten heillä tehokkaan hoidon aloittaminen on

saattanut viivästyä enemmän kuin nuorimmilla potilailla. Diagnoosin saaminen ei kuitenkaan ollut ennen vuotta 2000 syntyneillä potilailla yleensä viivästyneempää kuin sen jälkeen syntyneillä. Perinataalinen asfyksia voi selittää potilaan K903 viimeisen tiedon mukaista tiheää kohtaustilannetta (Oguni ym. 2008), mutta yhtä lailla syynä voi olla se, hän oli tuolloin vasta 4,2 vuoden ikäinen, ja DS-diagnoosi oli annettu vasta juuri sitä ennen, neljän vuoden iässä. Niinpä diagnoosin mukaisella oikealla hoidolla ei ollut vielä päästy vaikuttamaan hänen kohtaustilanteeseensa.

## **4.4 KLIINiset TUTKIMUS- JA KUVANTAMISLÖYDÖKSET**

### **4.4.1 EEG**

Ensimmäiset tutkimuspotilailla havaitut EEG-muutokset vastasivat muissa tutkimuksissa todettuja DS-potilaiden EEG-löydöksiä (taulukko 6a) (Ceulemans ja Cras 2004, Dravet ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006). EEG-muutoksia oli 56,5 %:lla potilaista jo alle yhden vuoden iässä, eli aiemmin kuin aikaisemmissa tutkimuksissa, joissa kohtausten välisten EEG-muutosten on todettu ilmaantuvan tyypillisesti toisen tai kolmannen elinvuoden aikana (Ceulemans ja Cras 2004, Caraballo ja Fejerman 2006). Brunklausin ryhmän (2012) tutkimuksessa ne tosin alkoivat myös 50 %:lla potilaista jo ensimmäisen elinvuoden aikana. Kolmella tämän tutkimuksen potilaalla ensimmäisen vuoden aikana ilmaantuneet EEG-muutokset havaittiin ensimmäisen epileptisen statuksen kanssa samana tai seuraavana päivänä, yhdellä kohtausten aikana ja yhdellä välkkyvalon yhteydessä. Nämä tekijät voivat selittää heillä varhain alkaneet EEG-muutokset, sillä tutkimuksissa on todettu, että DS-potilailla voi näkyä taustan hidastumista EEG:ssä heti pitkittyneen kohtausten jälkeen ja valostimulaatio voi aikaansaada EEG-muutoksia jo alle yhden vuoden iässä (Dravet ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006). Selittävänä tekijänä voi myös olla se, että tämän tutkimuksen potilaille on mahdollisesti tehty useampia, tarkempia ja/tai huolellisemmin tulkittuja EEG-tutkimuksia jo ensimmäisen vuoden aikana kuin muiden tutkimusryhmien potilaille.

Potilaalla S127 aikaisin alkaneita EEG-muutoksia voivat selittää hänellä todettu perinataalinen asfyksia sekä hyvin tiheästi (jo ennen EEG-muutosten ilmaantumista) esiintyneet epileptiset statukset (Oguni ym. 2008). Epileptisten statusten alkamisiällä tai tiheydellä

ennen EEG-muutoksia ei tosin havaittu olevan yhteyttä ensimmäisenä elinvuotena alkaneisiin EEG-muutoksiin kaikkien potilaiden kesken tehdyssä vertailussa. Mutaatiotyyppi, MRI-löydös, neuropsykologinen tutkimustulos tai viimeisimmän tiedon mukainen kohtaustiheys ei myöskään näyttänyt olevan yhteydessä varhaisiin EEG-muutoksiin. Tulos ei vastaa Brunklausin ryhmän (2012) tutkimustulosta, jonka mukaan ensimmäisenä vuotena alkavat EEG-muutokset ennustavat huonoa kognitiivista kehitystä. Tutkimusryhmän mukaan natriumkanavan vaikea-asteiset toimintahäiriöt saattavat olla näiden molempien muutosten takana. Muut kognitiivisen kehityksen ennusteeseen vaikuttavat muuttujat (ks. luku 4.5.1 Kognitiivisen kehityksen ennuste) sekä tässä tutkimuksessa ollut pienempi potilasmäärä voivat selittää näitä toisistaan poikkeavia tutkimuslöydöksiä.

#### 4.4.2 MRI

Puolella tutkimuspotilaista todettiin aivojen MRI-kuvassa rakenteellisia muutoksia, yleisin muutos oli aivojen tai pikkuaivojen atrofia, ja kaikki potilaat olivat yli kaksivuotiaita rakennemuutosten havaitsemishetkellä vastaten aiempia tutkimuslöydöksiä (Siegler ym. 2005, Striano ym. 2007b, Akiyama ym. 2010, Ragona ym. 2010, Catarino ym. 2011). Ohimolohkon rakenteellisia muutoksia (hippokampusskleroosi tai valkean ja harmaan aineen huono differentaatio anteriorisessa ohimolohkossa) todettiin yhteensä 31 %:lla potilaista. Hippokampusskleroosin esiintyvyys (19 %) oli suurempi kuin Caraballon ja Fejermanin (2006), Strianon (2007b), Akiyaman (2010), Ragonan (2010) ja Catarinon (2011) ryhmien julkaisuissa, mutta pienempi kuin Sieglerin ryhmän (2005) tutkimuksessa, jossa sitä esiintyi 71 %:lla potilaista. Hippokampusskleroosin ja kohtausten toispuoleisuudella ei havaittu olevan yhteyttä vastaten Sieglerin ryhmän tulosta. Valkean ja harmaan aineen huonoa differentaatiota anteriorisessa ohimolohkossa ei ole löydetty DS-potilailta aiemmissä tutkimuksissa.

Tässä tutkimuksessa potilasta S063 lukuun ottamatta kaikilla muilla potilailla, joilla todettiin ohimolohkon rakennemuutoksia, oli ollut konvulsiivisia epileptisiä statuksia ennen poikkeavia MRI-löydöksiä. Suurimmalla osalla ensimmäinen MRI-löydös oli normaali. Ohimolohkomuutokset voivat olla seurausta pitkittyneistä konvulsiivisista kohtauksista vastaten muiden ryhmien löydöksiä (Mitchell ym. 2003, Siegler ym. 2005, Caraballo ja

Fejerman 2006). Sama löydös todettiin niillä potilailla, joilla oli aivojen tai pikkuaivojen atrofiaa.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tiheästi esiintyvät kouristuskohtaukset aiheuttavat hippokampuksen alueelle solukuolemaa ja gliosia (Kearney ym. 2001). Tämän vuoksi on yllättävää, että kolmelle DS-potilaalle tehdyssä kuoleman jälkeisessä aivojen histopatologisessa tutkimuksessa ei todettu (pikkuaivoatrofiaa lukuun ottamatta) ollenkaan hermosolujen katoa tai muita histopatologisia muutoksia ohimolohkon alueellakaan, vaikka heillä oli ollut vuosikymmeniä lääkeresistenttejä kohtauksia ja useita epileptisiä statuksia (Catarino ym. 2011). Yhden DS-potilaan kuoleman jälkeisessä aivojen histopatologisessa tutkimuksessa on todettu multifokaalista mikronodulaarista dysplasiaa ohimolohkon kuorikerroksella ja gliosia hippokampusten alueella (Le Gal ym. 2010). Histopatologisia tutkimuksia tarvitaan jatkossa lisää ohimolohkon alueelle syntyneiden vaurioiden varmistamista varten.

Potilaalla S063 oli jo ensimmäisessä MRI-kuvauksessa löydöksenä hippokampusskleroosi. Hänellä ei ollut koskaan ollut epileptisiä statuksia, joten ainakin hänelle syntyneen hippokampusskleroosin taustalla täytyy olla jotain muita, vielä tuntemattomia syytekijöitä. Tässä ja aiemmissa tutkimuksissa on myös todettu, että pitkittyneet kuumekohtaukset eivät aiheuta kaikille potilaille hippokampusskleroosia (Siegler ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006). Muun muassa geneettiset syyt ja ympäristötekijät saattavat olla hippokampusskleroosin syntymistä modifioivia tekijöitä (Siegler ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006). Potilaalla K903 perinataalinen asfyksia on saattanut vaikuttaa MRI-muutosten syntymiseen, sillä hänellä todettiin jo ensimmäisessä magneettikuvassa lievää yleistä atrofiaa (Barkovich 1992). Potilaalla S124 todetun pikkuaivoatrofian taustalla taas saattaa olla fenytoiinin käyttäminen epileptisten statusten hoitamisessa, sillä suurten fenytoiinipitoisuuksien ja sen kroonisen käytön on todettu voivan aiheuttaa pikkuaivoatrofiaa (Ney ym. 1994).

#### **4.5 KOGNITIIVINEN KEHITYS JA NEUROLOGISET, MOTORISET JA PSYKIATRISET OIREET**

Lähes kaikkien potilaiden neuropsykologinen tutkimustulos huononi iän myötä oireyhtymän tyypilliseen kuvaan sopien (Dravet ym. 2005). Aiempien julkaisujen mukaan DS-potilaiden älykkyyssosamäärän lasku alkaa tasaantua neljän vuoden iässä ja jää lopulliselle,

normaalia matalammalle tasolleen noin kuuden vuoden iässä (Wolff ym. 2006, Ragona ym. 2010). Viimeisessä neuropsykologisessa tutkimuksessa alle kuusivuotiaana olleista potilaista potilaista yhdellä kehitys oli yhä normaalirajoissa. Niinpä edellä mainittujen julkaisujen perusteella hänen kognitiivinen kehityksensä saattaa vielä jatkossa taantua (ks. luku 4.5.1 Kognitiivisen kehityksen ennuste).

Potilaiden viimeisimmän tiedon mukainen koulumuoto sopii oireyhtymän vakavuuteen ja aiempiin tutkimustuloksiin (Ceulemans ja Cras 2004, Jansen ym. 2006); kaikki DS:n klas-sista muotoa sairastavat potilaat olivat erityisryhmissä, ja vain kaksi lievää muotoa sairastavaa potilasta oli normaalissa päiväkodissa. Potilas S025 oli poikkeuksellisesti yleisope-tuksessa vielä teini-ikäisenäkin. Poikkeuksellista on myös se, että hän hyötyi selvästi okskarbatsepiinilääkityksestä, joka tyypillisesti huonontaa DS-potilaiden kohtaustilannetta (Dravet 2000). Lääkevasteen selityksenä voi olla, että kyseisellä potilaalla on sellainen DS-potilaalle harvinainen hermosolun natriumkanavan mutaatio, joka lisää natriumin virtausta hermosoluun, minkä vuoksi natriumkanavia salpaava okskarbatsepiini voi vähentää hänen kohtauksiaan (Meisler ja Kearney 2005). Poikkeava geenimutaatio voisi mahdollisesti myös selittää sen, miksi kognitiivinen kehitys ei ole taantunut tällä potilaalla. Natriumkanavia salpaavista lääkkeistä hyötynneiden DS-potilaiden normaalia parempaa kognitiivista kehitystä ei ole havaittu muissa tutkimuksissa, joten jatkotutkimuksia tämän yhteyden varmistamiseksi tarvitaan.

Osa tutkimuspotilaista oppi kävelemään ja puhumaan sanoja viivästyneesti, mikä vastaa muun muassa Wolff'n ryhmän (2006) tuloksia. Muita neurologisia, motorisia ja/tai psykiatrisia oireita havaittiin tässä tutkimuksessa 94 %:lla potilaista, mikä vastaa niiden esiintyvyyttä aiemmissakin tutkimuksissa (Dravet ym. 2005, Genton ym. 2005, Wolff ym. 2006, Ragona ym. 2010). Suurimmalla osalla potilaista oli ollut ainakin jossain vaiheessa ataksiaa. Catarinon ryhmän (2011) mukaan DS-potilaiden ataksian taustalla saattaa olla selkäytimen dorsaalisten kolumnien vakuolaarinen demyelinisoiva myelopatia. Heidän ryhmänsä on löytänyt myelopatian kahdelta potilaalta, eikä muita vastaavia tuloksia ole vielä julkaistu, joten jatkotutkimuksia tämän yhteyden selvittämiseksi tarvitaan.

#### 4.5.1 Kognitiivisen kehityksen ennuste

Useissa tutkimuksissa on havaittu, että nuoremmilla DS-potilailla älyllinen kehitys ei taannu niin paljoa kuin aiemmin syntyneillä DS-potilailla, joilla diagnoosi ja tehokkaan lääkeshoidon aloittaminen ovat viivästyneet enemmän (Ragona ym. 2010, Dravet ym. 2011). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu merkittävää eroa tutkimuksen vanhimpien ja nuorimpien potilaiden neuropsykologisissa tutkimustuloksissa. Selvää eroa ei myöskään todettu myöhemmällä iällä ja aikaisin DS-diagnoosin saaneiden potilaiden välillä eikä niiden potilaiden välillä, jotka olivat tai eivät olleet käyttäneet stiripentoli- tai topiramaattilääkityksiä. Taudin klassista muotoa sairastavilla potilailla oli seurannan lopussa keskimäärin suurempi kognitiivisen kehityksen viivästymä kuin lievää muotoa sairastavilla potilailla. Niinpä potilaskohtaiset erot taudin vaikeusasteessa voivat selittää edellä mainitut tulokset samalla tavoin kuin kohtausennustettakin käsittelevässä kappaleessa todettiin (ks. luku 4.3.1 Kohtaustilanteen evoluutio).

Tutkimuspotilaista eniten konvulsiivisia epileptisiä statuksia ensimmäisten elinvuosien aikana saaneille potilaille kehittyi vaikein kehitysvammaisuus. Niillä potilailla, joilla oli ollut vain 1–2 epileptistä statusta elämänsä aikana, viimeisin neuropsykologinen tutkimustulos oli normaali, lievä kehitysvammaisuus ja yhdellä potilaalla asteeltaan määrittelemätön kehitysvamma. Tulos vastaa Wolff'n (2006) ja Ragonan (2010) tutkimusryhmien tuloksia siitä, että pienellä konvulsiivisten kohtausten ja epileptisten statusten määrällä, etenkin ensimmäisinä elinvuosina, on positiivinen vaikutus DS-potilaiden kognitiiviseen ennusteeseen.

Aivojen rakennemuutokset näyttivät olevan yhteydessä älyllisen kehityksen viivästyymiseen; kaikilla potilailla, joilla oli MRI-muutoksia, oli vähintään viivästynyt kehitys viimeisen neuropsykologisen tutkimuksen mukaan. Kaikilla potilailla, joilla oli hippokampussklerooosi, oli vähintään keskivaikea kehitysvamma. Koska konvulsiivisten epileptisten statusten on havaittu vaikuttavan sekä ohimolohkon rakennemuutosten ilmaantumiseen että älyllisen kehityksen taantumiseen, on todennäköistä että nämä kaikki muuttujat ovat seurausta toisistaan (Mitchell ym. 2003, Siegler ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006, Wolff ym. 2006, Ragona ym. 2010). Niinpä pitkittyneiden kohtausten ehkäisyllä voitaisiin mahdollisesti ehkäistä ohimolohkomuutosten syntymistä ja sitä kautta parantaa potilaiden älyllisen kehityksen ennustetta. Yhdessä julkaisussa DS-potilaiden MRI-muutoksilla ja kehityksen

viivästyimisellä ei todettu olevan yhteyttä (Brunklaus ym. 2012). Muita julkaisuja tästä yhteydestä ei vielä ole tehty, joten lisätutkimuksia tarvitaan asian varmistamiseksi.

Tutkimuspotilaan S063 taudinkuva poikkeaa edellisistä päätelmistä (vrt. luku 4.4.2 MRI). Hänellä ei ole ollut epileptisiä statuksia, mutta hänellä todettiin silti keskivaikea kehitysvamma viimeisessä neuropsykologisessa tutkimuksessa. Kyseisellä potilaalla todettiin hippokampusskleroosi (ja ensimmäisessä MRI-kuvauksessa lievä pikkuaivoatrofia), joka voi edellisen kappaleen päätelmien mukaan olla modifioiva tekijä ja lisätä kehitystaantumaa. Kognitiivisen kehityksen keskivaikeaa taantumista voi myös selittää se, että potilaalla ei ole ollut stiripentolia tai topiramaattia käytössä, ja DS-diagnoosi tehtiin vasta 4,5 vuoden iässä (vaikkakin koko potilasryhmälle tehdyssä vertailussa näillä tekijöillä ei ollut yhteyttä ennusteeseen). Genettiset tekijät (muun muassa modifioivat geenit) saattavat olla yksi kehitystaantumaa selittävä tekijä (Ragona ym. 2010). Perinataalinen asfyksia on myös voinut olla modifioiva tekijä potilaille S127 ja K903 kehittyneen vaikean ja asteeltaan määrittämättömän kehitysvamman taustalla (Oguni ym. 2008). Taudinkulun aikana esiintyneiden kohtaustyyppien määrällä ei todettu olevan yhteyttä kehitystaantumaa.

Tutkimuspotilaiden viimeisimmän tiedon mukainen kohtaustilanne ja älyllisen kehityksen viivästyminen eivät olleet suorassa yhteydessä toisiinsa. Niinpä erilliset geneettiset syyt ja ulkoiset tekijät vaikuttavat todennäköisesti eri vahvuisesti näihin molempiin muuttujiin. Pelkästään yksittäisen muuttujan perusteella ei voida määritellä potilaan ennustetta (Ragona ym. 2010).

## 4.6 LÄÄKEHOITO

Valproaatti ja bentsodiatsepiinit (etenkin klobatsaami) ja näiden yhdistelmä olivat hyödyllisiä lääkityksiä suurimmalle osalle tutkimuspotilaista, kuten muissakin tutkimuksissa on todettu (Dravet ym. 2005, Caraballo ja Fejerman 2006). Samoin tulokset siitä, että stiripentoli ja topiramaatti olivat hyödyllisiä lääkityksiä, kun taas lamotrigiini, okskarbatsepiini ja karbamatsepiini pahensivat kohtaustilannetta suurimmalla osalla potilaista, joilla niitä oli käytetty, sopivat muiden tutkimusryhmien tuloksiin DS-potilaiden lääkävasteesta (Ruerrini ym. 1998, Perez ym. 1999, Chiron ym. 2000, Dravet 2000, Dravet ym. 2005).

Stiripentolin yhdistäminen muuhun lääkitykseen paransi kohtaustilannetta 87,5 %:lla (7/8) niistä tutkimuspotilaista, joilla sitä oli testattu, vastaten muun muassa Chironin (2000) ja Perezin (1999) ryhmien lääkeainetutkimusten tuloksia. Kaikilla tästä lääkeyhdistelmästä pitkäaikaisesti hyötynneistä potilaista oli stiripentoli mukana myös viimeisimmän tiedon mukaisessa lääkityksessä. Stiripentolin vaikutusta epilepsian ennusteeseen ja älylliseen kehitykseen (ks. luku 4.3.1 Kohtaustilanteen evoluutio ja 4.5.1 Kognitiivisen kehityksen ennuste) olisi hyödyllistä tutkia plasebo-kontrolloidulla lääkeainetutkimuksella, mutta sellaisen tutkimusasetelman eettinen perusta olisi nykyään kyseenalainen, sillä stiripentolin on todettu vähentävän tehokkaasti DS-potilaiden kohtauksia ainakin yhdessä laadultaan tasokkaassa tutkimuksessa, minkä vuoksi olisi perusteetonta jättää tämä lääke pois kontrolliryhmän potilaiden lääkityksestä (Chiron ym. 2000, Epilepsiat ja kuumekouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus 2007).

Topiramaatti vähensi kohtauksia merkittävästi 46 %:lla potilaista, joilla sitä oli käytetty, mikä tukee muiden tutkimusryhmien löydöksiä topiramaatin tehosta (Nieto-Barrera ym. 2000, Coppola ym. 2002, Kröll-Seger ym. 2006). Levetirasetaamista oli ollut hyötyä kohtaustilanteeseen vain 12,5 %:lla potilaista, joilla sitä oli käytetty, mikä on selvästi pienempi osuus potilaita kuin Ceulemansin (2004a), Labaten (2006) ja Strianon (2007a) ryhmien julkaisuissa. Uudemmassa Chhunin ryhmän (2011) julkaisussa tehtiin tämän tutkimuksen tulosta vastaava löydös; tutkimuksen 9 DS-potilaasta vain yksi (11 %) hyötyi kyseisestä lääkkeestä.

Ketogeenistä ruokavaliota käyttäneen potilaan kohtaustilanne parani aluksi tällä hoitomuodolla. Ketogeenisen ruokavalion aloittamista suositellaan nykyään sellaisille DS-potilaille, joille ei saada hyvää hoitovastetta oireyhtymään parhaiten soveltuvilla epilepsialääkkeillä (Caraballo ym. 2005)

#### **4.7 TUTKIMUSASETELMAN HEIKKOUEDET**

Dravet'n oireyhtymä on harvinainen epilepsiaoireyhtymä, mikä vaikeuttaa prospektiivisen tutkimuksen tekemistä, ja yleensä joudutaan tyytymään retrospektiiviseen tutkimusasetelmaan, kuten tässäkin tutkimuksessa. Sen tyypillinen ongelma on, että kaikkia tutkimukseen tarvittavia tietoja ei ole merkitty sairauskertomuksiin tarpeeksi täsmällisesti.



Suomalaisia SCN1A-mutaatioposiitivisia DS-potilaita on vähän. Sen vuoksi tutkimusaineistoon jouduttiin ottamaan mukaan myös muissa sairaaloissa hoidettuja potilaita, mikä on voinut vaikuttaa jonkun verran saadun tiedon kattavuuteen ja luotettavuuteen. Esimerkiksi kolmelta potilaalta ei saatu ensimmäistä pään MRI-kuvaa uudelleen lausuttavaksi. Näin pienellä aineistolla ei voida tehdä merkittäviä yleistyksiä oireyhtymän kulusta ja ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä. Yhdistämällä näitä tuloksia muiden tutkimusryhmien julkaisemiin tuloksiin voidaan kuitenkin tehdä päätelmiä oireyhtymän kliinisestä kuvasta, tutkimuslöydöksistä, hoitomahdollisuuksista ja ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä.

Osalla tutkimuspotilaista seuranta-aika oli melko lyhyt. Tämän vuoksi muun muassa kognitiivinen kehitys, kohtaustilanne, MRI-muutokset ja epilepsialääkityksen tarve saattavat vielä muuttua jatkossa näillä potilailla.

#### **4.8 YHTEENVETO**

Tutkimuksella saatiin kartoitettua suomalaisten SCN1A-mutaatioposiitivisten Dravet'n oireyhtymää sairastavien potilaiden kliininen kuva, ja tulokset vastaavat suurelta osin muiden ryhmien tekemiä löydöksiä. Tuloksia voidaan hyödyntää DS-potilaiden tunnistamisessa, lääkehoidon valinnassa, perinnöllisyysneuvonnassa ja ennusteen antamisessa. Useiden tutkimusten tulokset osoittavat, että varhainen oikea diagnoosi, oikea lääkehoito sekä pitkittyneiden konvulsiivisten kohtausten ehkäiseminen voivat parantaa DS-potilaiden kognitiivisen kehityksen ja kohtaustilanteen ennustetta. Dravet'n oireyhtymää tulee epäillä imeväisikäisillä kuumeen tai infektion yhteydessä pitkittyneitä kouristuskohtauksia saavilla lapsilla. SCN1A-geenimutaation löytyminen vahvistaa epäilyä, mutta negatiivinen testitulos ei ole poissulkeva, sillä oireyhtymään on todettu liittyvän myös muita geenimutaatioita.

## KIITOKSET

Kiitän ohjaajaani, lastenneurologian dosentti Eija Gailya asiantuntevasta tutkimustyön ohjauksesta, tutkimukseen osallistuneita potilaita ja vanhempia sekä professori A-E Lehesjokea, LT A-K Anttosta ja radiologian ja neuroradiologian dosentti L Valannetta tutkimuksen eteen tehdystä työstä.

## LÄHTEET

- Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010;51:1043–52.
- Barkovich AJ. MRI and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992;13:959–72; discussion 973–5.
- Berg A, Berkovic SF, Brodie M, ym. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
- Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, ym. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2006;5:488–92.
- Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012;135:2329–36.
- Buoni S, Orrico A, Galli L, ym. SCN1A (2528delG) novel truncating mutation with benign outcome of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2006;66:606–7.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005;46:1539–44.
- Caraballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: A study of 53 patients. *Epilepsy Research* 2006;70 Suppl 1:S231–8.
- Catarino CB, Liu JYW, Liagkouras I, ym. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134:2982–3010.
- Ceulemans B, Boel M, Claes L, ym. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *Journal of Child Neurology* 2004a;19:516–21.
- Ceulemans B, Claes LR, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol.* 2004b;30:236–43.
- Ceulemans B, Cras P. “Severe myoclonic epilepsy in infancy”. Relevance for the clinician of severe epilepsy starting in infancy. *Acta Neurol belg.* 2004;104:95–9.

- Chhun S, Troude P, Villeneuve N, ym. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure* 2011;20:320–5
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, ym. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *The Lancet* 2000;356:1638–42.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am. J. Hum. Genet* 2001;68:1327–32.
- Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:289–99.
- Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, ym. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter trial. *Epilepsy Research* 2002;49:45–8.
- Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O, ym. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Human Mutation* 2006;27:389.
- Depienne C, Bouteiller D, Keren B, ym. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLOS Genetics* 2009;5:e1000381.
- Dravet, C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Méd.* 1978;8:543–8.
- Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia* 2000;41:7.
- Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol.* 2005;95:71–102.
- Dravet C, Bureau M, Bernardina BD, Guerrini R. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later. *Epilepsia* 2011;52:1–2.
- Durón RM, Medina MT, Martínez-Juárez IE, ym. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46:34–47.
- Engel J Jr. ILAE commission report, a proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.

- Epilepsiat ja kuumekouristukset (lapset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen lastenneurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim 2007 (päivitetty 7.6.2007).
- Epileptinen kohtaus (pitkittynyt). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin, Suomen lastenneurologinen yhdistys ry:n ja Suomen neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim 2009 (päivitetty 12.10.2009).
- Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, ym. Mutations of SCN1A, encoding neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet* 2000;24:343–5.
- Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: Severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Research* 2006;70 Suppl 1:S223–30.
- Gaily E. Varhaislapsuuden epilepsioiden erityispiirteet. Kirjassa: Sillanpää M, Herrgård E, Iivanainen M, Koivikko M, Rantala H, toim. Lastenneurologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2004, s. 468–76.
- Gennaro E, Santorelli FM, Bertini E, ym. Somatic and germline mosaicisms in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Biochemical and biophysical research communications* 2006;341:489–93.
- Genton P, Roger J, Guerrini R, ym. History and classification of “myoclonic” epilepsies: from seizures to syndromes to diseases. *Adv Neurol.* 2005;95:1–14.
- Guerrini R, Oguni H. Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category? *Epilepsia* 2011;52(Suppl. 2):10-2.
- Harkin LA, McMahon JM, Iona X, ym. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007;130:843–52.
- Ito M, Yamakawa K, Sugawara T, Hirose S, Fukuma G, Kaneko S. Phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsy Research* 2006;70 Suppl 1:S199–205.
- Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, ym. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006;67:2224–6.
- Juvonen V, Penttinen M. Epätyypilliset periytymistavat. Kirjassa: Aula P, Kääriäinen H, Palotie A, toim. Perinnöllisyyslääketiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 101–117.

- Kearney JA, Plummer NW, Smith MR, ym. A gain-of-function mutation in the sodium channel gene SCN2A results in seizures and behavioral abnormalities. *Neuroscience* 2001;102:307–17
- Kelley S, Kossoff E. Doose syndrome (myoclonic-astatic): 40 years of progress. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010;52:988–93.
- Korff CM, Nordli Jr DR. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatr Neurol* 2006;34:253–63.
- Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006;37:325–9.
- Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalized epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 2006;15:214–8.
- Le Gal F, Korff CM, Monso-Hinard C ym. A case of SUDEP in a patient with Dravet syndrome with SCN1A mutation. *Epilepsia* 2010;51:1915–8.
- Marini C, Mei D, Helen Cross J, Guerrini R. Mosaic SCN1A mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 2006;47:1737–40.
- Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, ym. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl. 2):24–9.
- Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:2010–7.
- Mitchell LA, Harvey AS, Coleman LT, Mandelstam SA, Jackson GD. Anterior temporal changes on MR images of children with hippocampal sclerosis: an effect of seizures on the immature brain? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1670–7.
- Morimoto M, Mazaki E, Nishimura A, ym. SCN1A mutation mosaicism in a family with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006;47:1732–6.
- Ney GC, Lantos G, Barr WB, Schaul N. Cerebellar atrophy in patients with long-term phenytoin exposure and epilepsy. *Arch Neurol.* 1994;51:767–71.
- Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, Ruiz Del Portal L. Topiramate in the treatment of several myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000;9:590–4.
- Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev.* 2001;23:736–48.

- Oguni H, Sugama M, Osawa M. Symptomatic parieto-occipital epilepsy as sequel of perinatal asphyxia. *Pediatr. Neurol.* 2008;38:345–52.
- Perez J, Chiron C, Musial C, ym. Stiripentol: efficacy and tolerability in epileptic children. *Epilepsia* 1999;40:1618–26.
- Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, ym. Dravet Syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain and Development* 2010;32:71–7.
- Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol.* 2012;69:873–8.
- Ruerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:508–12.
- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479–90.
- Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:73–9.
- Siegler Z, Barsi P, Neuwirth M, ym. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia* 2005;46:704–8.
- Sillanpää M. Epilepsian luonnollinen kulku ja ennuste. Kirjassa: Sillanpää M, Herrgård E, Iivanainen M, Koivikko M, Rantala H, toim. *Lastenneurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2004a, s. 527–35.
- Sillanpää M. Epilepsioiden lääkehoito. Kirjassa: Sillanpää M, Herrgård E, Iivanainen M, Koivikko M, Rantala H, toim. *Lastenneurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2004b, s. 496–513.
- Sillanpää M. Lastenneurologisten sairauksien yleisyys. Kirjassa: Sillanpää M, Herrgård E, Iivanainen M, Koivikko M, Rantala H, toim. *Lastenneurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2004c, s. 16–7.
- Striano P, Coppola A, Pezzella M, ym. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007a;69:250–4.
- Striano P, Mancardi MM, Biancheri R, ym. Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia* 2007b;48:1092–6.
- Uusimaa J, Gaily E, Ignatius J, Lehesjoki A-E. Genetiikan nykymahdollisuudet epilepsian diagnostiikassa. *Duodecim* 2009;125:2521–30.

- Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel  $\alpha 1$ -subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet.* 2001;68:859–65.
- Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89:751–56.
- Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 2:45–8.